



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nelarabina
we wskazaniach:
ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0),
chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-37/2013

Warszawa, 23 grudnia 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Glaxo Group Limited

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem firmy Glaxo Group Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Glaxo Group Limited

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Zastosowane skróty:

ADA – ang. Adenosine Deaminase - deaminaza adenozyiny
AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane
AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality
ALCL – ang. Anaplastic Large Cell Lymphoma - anaplastyczny chłoniak wie kokomórkowy
ALK – ang. Anaplastic lymphoma kinase - kinaza chłoniaka anaplastycznego
ALL – ang. Acute Lymphoblastic Leukemia - ostra białaczka limfoblastyczna
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ara-GTP – aktywny guanozyno-5'-trójfosforan
ASCO - American Society of Clinical Oncology
ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
AWMF - Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group
b/d – brak danych
B-ALL – ang. B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia - ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa
B-CLL – ang. B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia - przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa
BFM – strategia chemioterapii, skrót stanowi akronim: Berlin-Frankfurt-Münster
BMT – ang. Bone Marrow Transplantation – przeszczep szp ku kostengo
B-NHL - ang. B-cell non-Hodgkin lymphomas – B-komórkowe chłoniaki nieziarnicze
BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające
BSCH - British Committee for Standards in Haematology
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHOP – akronim schematu chemioterapii stosowanego w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (ang. Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL – ang. Chronic Lymphocytic Leukemia - przewlekła białaczka limfocytowa
CLPD – ang. Chronic Lymphoproliferative Disorder - przewlekłe choroby limfoproliferacyjne
CNS – ang. Central Nervous System - Centralny Układ Nerwowy
CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź
CTCAE – ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events – powszechna terminologia kryteriów zdarzeń nieporządaných
DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku
DFS - ang. disease free survival – przeżycie wolne od choroby
DGHO - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*
DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLCL – ang. Diffuse Large Cell Lymphoma - chłoniak rozlany z dużych komórek
EBV – ang. Epstein-Barr Virus – Wirus Epsteina-Barr
EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków
EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO – European Society For Medical Oncology
FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FL – ang. Follicular lymphoma – chłoniak grudkowy
GPOH - Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HAS – Haute Autorité De Santé
HCV – ang. Hepatitis C Virus - wirus zapalenia wątroby typu C
HDMP – ang. High-Dose Methyl Prednisolone – wysoka dawkę metyloprednizolonu
HHV8 – ang. Human herpesvirus 8 - ludzki herpesvirus typu 8, zwyczajowo wirus mięsaka Kaposiego (KSHV)
HIV – ang. Human Immunodeficiency Virus - ludzki wirus niedoboru odporności
HSCT – ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation - Przeszczep komórek hematopoetycznych
HTLV1 – ang. Human T-cell Leukemia / Lymphoma Virus (lub Human T-Lymphotropic Virus) - wirus ludzkiej białaczki z komórek T (lub ludzki wirus T-limfotropowy)
i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie
ICD-10 - ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KCE - Centre fédéral d'expertise des soins de santé
LBI-HTA - Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (
LBL – ang. Lymphoblastic Lymphoma – chłoniak limfoblastyczny
LPL – ang. Lymphoplasmacytic Lymphoma - chłoniak limfoplazmocytowy
MALT – ang. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma – chłoniak typu MALT
MCL – ang. Mantle Cell Lymphoma - chłoniak z komórek płaszczki
MRD - ang. Minimum Residual Disease - Minimalna Choroba Resztkowa
MW – ang. Waldenström's macroglobulinemia - choroba Waldenstroma
MZ – Ministerstwo Zdrowia
MZL – ang. Marginal Zone Lymphoma – chłoniak z komórek strefy brzeżnej
n/d – nie dotyczy
NCCN – The National Comprehensive Cancer Network
NCI – National Cancer Institute
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL – ang. non-Hodgkin lymphomas - Chłoniaki nieziarnicze

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

NMZL – ang. Nodal Marginal Zone Lymphoma – węzłowy chłoniak z komórek strefy brzeżnej

NNH – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

NZGG – New Zealand Guidelines Group

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

OUN - Ośrodkowy Układ Nerwowy

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby

PLL – ang. Prolymphocytic Leukemia - białaczka prolimfocytowa

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Kliniczne

PUO - Polska Unia Onkologii

PUO – Polska Unia Onkologii

QoL – ang. *quality of life* - jakość życia

R-CHOP - akronim schematu chemioterapii stosowanego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych

(ang. Rituximab - Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone)

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RIVZ - Rijksinstituut voor Ziekte- en InvaliditeitsVerzekering

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SCT – ang. Stem Cell Transplantation – przeszczep komórek macierzystych

SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (

SLL – ang. Small Lymphocytic Leukemia - chłoniak z małych limfocytów

SMC - Scottish Medicines Consortium

SMZL – ang. Splenic Marginal Zone Lymphoma – śledzionowy chłoniak z komórek strefy brzeżnej

T-ALL – ang. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia - ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa

T-LBL – ang. T-Cell Lymphoblastic Lymphoma – T-komórkowy chłoniak limfoblastyczny

TLV - Agency for pricing and reimbursement of drugs

T-PLL – ang. T-Cell Prolymphocytic Leukemia - białaczka prolimfocytowa T-komórkowa

TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

VSLI – ang. Vincristine Sulfate Liposome Injection – winkrystyna liposomalna

WHO – ang. World Health Organization- Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	13
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	14
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	14
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	14
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	23
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	23
2.3.1.	Interwencje	23
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	24
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	25
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena	25
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	25
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	25
2.3.2.	Komparatory	26
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	26
3.	Opinie ekspertów	30
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	31
4.1.	Rekomendacje kliniczne	31
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	36
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	37
5.	Finansowanie ze środków publicznych	38
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	38
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	38
6.	Wskazanie dowodów naukowych	40
6.1.	Analiza kliniczna	40
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	40
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	42
6.1.2.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	46
6.1.2.2.	Bezpieczeństwo	48
6.1.2.3.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	50
7.	Podsumowanie	51
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	51
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	51
8.	Piśmiennictwo	55
9.	Załączniki	58

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego

02-10-2013 znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,

C83.0 - chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek,

C83.5 - chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Nelarabina

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,

C83.0 - chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek,

C83.5 - chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,
C83.0 - chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek,
C83.5 - chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 15 listopada 2013 r. W toku prowadzonej korespondencji Ministerstwo Zdrowia przesunęło termin realizacji zlecenia na dzień **31.12.2013 r.**

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do: oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego nelarabina (Atriance) została dopuszczona do obrotu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Stosowanie nelarabiny w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu C83.0 wykracza poza aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Atriance. Wskazanie to jest więc zastosowaniem **off-Label**.

Tabela 1. Zestawienie rozpoznań objętych zleceniem MZ i wskazań rejestracyjnych nelarabiny.

Rozpoznanie wg ICD-10	Wskazanie, w którym lek został dopuszczony do obrotu
C91.0 Ostra białaczka limfo blastyczna (ALL)	ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (T-ALL) u pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii
C83.0 Chłoniak nieziarniczny: z małych komórek (rozlany)	nie dotyczy – off label
C83.5 Chłoniak nieziarniczny: Limfoblastyczny (rozlany)	chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy u pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii

Tabela 2. Rozpoznania C91.0, C83.0 i C83.5 wg ICD-10 – zestawienie edycji WHO i polskiej (stan na grudzień 2013)

Klasyfikacja ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia	Klasyfikacja ICD-10 wg WHO
C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) – wskazanie rejestracyjne leku Atriance (nelarabina)

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Klasyfikacja ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia	Klasyfikacja ICD-10 wg WHO
C83.0 Chłoniak nieziarniczny: z małych komórek (rozlany)	*C83.0 Chłoniak z małych komórek B, w tym: chłoniak limfoplazmocytowy chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej węzłowy chłoniak strefy brzeżnej Niebiałczkowy wariant B-CLL**
C83.5 Chłoniak nieziarniczny: Limfoblastyczny (rozlany)	C83.5 Chłoniak limfoblastyczny rozlany, w tym: Chłoniak z prekursorowych komórek B Chłoniak limfoblastyczny B-komórkowy Chłoniak limfo blastyczny, inaczej nie sklasyfikowany Chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy – wskazanie rejestracyjne leku Atriance (nelarabina) Chłoniak z prekursorowych komórek T

*Kod C83.0 nie obejmuje: przewlekłej białaczki limfocytowej, CLL (C91.1), makroglobulinemii Waldenströma (C88.0) oraz chłoniaków T-komórkowych (C84);

** Przewlekłą białaczkę limfocytową i chłoniaka z małych limfocytów B (small lymphocytic lymphoma – SLL) uznaje się za jedną chorobę w różnych stadiach rozwojowych.

Ze względu różnice między przytoczonymi klasyfikacjami ICD-10 oraz duże prawdopodobieństwo, że potencjalne doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie nelarabiny opierają się na międzynarodowej klasyfikacji WHO, w niniejszym raporcie edycję WHO uznano za wiodącą.

Źródło: korespondencja MZ, WHO ICD 2010, SRK ICD 2010, Jędrzejczak 2011

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja

Klasyfikacja WHO z 2008 r. połączyła w jedno rozpoznanie chłoniaki limfoblastyczne z ostrymi białaczkami, wyodrębnia także dwie grupy nowotworów limfoidalnych: nowotwory B-komórkowe i nowotwory T/NK.

Tabela 3. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów z komórek prekursorowych*

Nowotwory z prekursorów komórek B	białaczka/ chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorowych komórek B, inaczej nieokreślona/y, białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z komórek B z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi
Nowotwory z prekursorów komórek T	chłoniak/białaczka limfoblastyczny/a z prekursorowych komórek T

* Wg wcześniejszej nomenklatury za kryterium rozpoznania białaczki limfo blastycznej przyjęto stwierdzenie w szpiku $\geq 20\%$ naciek limfoblastami.

Tabela 4. Klasyfikacja WHO 2008 dla nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek limfoidalnych B, T i NK

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 (\pm z kosmkowych limfocytów), białaczka włośchatokomórkowa, chłoniak śledzionowy / białaczka, gdzie indziej nie sklasyfikowane chłoniak limfoplazmocytoidalny, choroby łańcuchów ciężkich, odosobniony szpiczak plazmocytowy kości, szpiczak plazmocytowy 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, chłoniak rozlany z dużych komórek B, inaczej nieokreślony, chłoniak rozlany skojarzony z przewlekłym zapaleniem, ziarn kowatość 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 wielośrodkowej, chorobie Castlemana skojarzonej z HHV8, pierwotny chłoniak wysiękowy,
---	---

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

	<p>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 vacciniiforme, chłoniak/białaczka z dorosłych komórek T pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy, chłoniak z komórek T, typ jelitowy, chłoniak wątrobowo–śledzionowy z komórek T, chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej, ziarniniak 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, niesklasyfikowany chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T, ALK–dodatnich,</p>

Źródło: Campo 2011, Jędrzejczak 2011, Krawczyk-Kuliś 2010

ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. grupę nowotworów wywodzących się z wczesnych stadiów rozwojowych linii B lub T. Według WHO kod **C91.0** należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do **białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL)**. U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hyperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanzacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy OBL u dorosłych występują z rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T komórkowe stanowią do 25% ALL.

Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków / 100 000 ludności rocznie w USA. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości < 1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej > 60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób > 80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku < 20 lat, 24% w wieku ≥ 45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥ 55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach

wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledności powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku;
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia;
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bledność, pocenie się;
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki,
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zaciemnienie płuc w RTG;
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC;
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych;
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

Diagnostyka

Podstawą wstępnego rozpoznania ALL jest zazwyczaj cytomorfologiczne badanie krwi oraz szpiku, a następnie badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne, przy czym szczególne znaczenie mają: dokładne badanie immunofenotypu komórek białaczki i obecności chromosomu Ph (*BCR/ABL*), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną, immunofenotypową i genetyczno-molekularną; określenie przynależności do grup ryzyka przy rozpoznaniu i ponownie po indukcji oraz po konsolidacji na podstawie badania minimalnej choroby resztkowej (MRD).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Rodzaj i intensywność terapii zależy od szeregu czynników, takich jak wiek pacjenta oraz jednoczesna obecność innych chorób np. serca czy płuc. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma leczenie wspomagające, które obejmuje: przetaczanie składników krwi (koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi), stosowanie antybiotyków i innych leków w tym czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

Źródło: ICD WHO 2010, Hołowiecki 2011, NCCN 2013, Kowalczyk 2011, Seferyńska 2005, Gökbüget 2013, Krawczyk-Kuliś 2010

Chłoniaki nieziarnicze

ICD-10: C83.0 Chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek

ICD-10: C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium różnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. U dzieci dystrybucja podtypów histopatologicznych jest inna niż u dorosłych. Występują 3 dominujące grupy NHL: chłoniaki B-komórkowe (B-NHL), w tym chłoniaki Burkitta (białaczki z dojrzałych komórek B; 30–50%); limfoblastyczne chłoniaki prekursorowe pre-T i pre-B (LBL) (20–30%) oraz anaplastyczne chłoniaki wielkokomórkowe (ALCL) (10–20%). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej — około 2%, śledzionowe — około 1%, limfoplazmocytozy — około 1% NHL.

Epidemiologia

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Częstość występowania NHL jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Częstość zachorowań stale rośnie (3-4% w skali roku). W Europie i Stanach Zjednoczonych NHL występują z częstością 7–9,1/mln dzieci/rok, a w Polsce — 11/mln dzieci/rok. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania po białaczkach i guzach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim. Podobnie jak w przypadku dorosłych, częściej chorują chłopcy; stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 1,3:1. Specyficzną populację o wysokim ryzyku zachorowania na NHL stanowią chorzy z pierwotnymi oraz wtórnymi zespołami niedoborów odporności oraz z zakażeniami wirusem HIV i EBV.

Etiologia i patogeneza

Etiologia NHL nie jest poznana, wśród domniemanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

- wiek (częściej chorują dzieci niż dorośli)
- płeć (częściej chorują chłopcy niż dziewczynki)
- występowanie pierwotnych lub wtórnych niedoborów odporności
- zakażenie wirusem HIV, EBV, HCV, HTLV1 lub HHV8
- leki cytostaticzne i immunologiczne, związki chemiczne i czynniki fizyczne - częściej chorują osoby związane m.in. z przemysłem chemicznym, rolniczym, osoby mające kontakt z azbestem, benzenem, promieniowaniem jonizującym.

Obraz kliniczny

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny:

- **Postać indolentna** występuje głównie u osób w starszym wieku, zwykle od początku przebiega z uogólnioną limfadenopatią, nacieczeniem szpiku kostnego i obecnością komórek chłoniakowych we krwi obwodowej oraz nierzadko z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadziej występują objawy ogólne choroby. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym FL, przewlekłą białaczkę limfocytową/**chłoniak z małych limfocytów** (CLL/SLL), białaczkę prolimfocytową (PLL), **chłoniak limfoplazmocytowy**/chorobę Waldenstroma (LPL/MW), **chłoniak z komórek strefy brzożnej** (SMZL), w tym systemu MALT oraz niektóre chłoniaki linii T: ziarniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T, białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL) oraz przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK (CLPD-NK). Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne.
- Do NHL agresywnych zalicza się chłoniaki B-komórkowe, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek (DLCL) i jego warianty histopatologiczne oraz chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych. Większość z nich występuje z podobną częstością u osób młodych, w średnim i starszym wieku. Chłoniakom agresywnym często towarzyszą objawy ogólne choroby. Rzadziej natomiast, z wyjątkiem MCL i chłoniaków T-komórkowych, dochodzi do naciekania szpiku kostnego i krwi obwodowej.
- Do bardzo agresywnych NHL zalicza się **B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL)** oraz chłoniaka Burkitt'a (BL).

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania NHL jest badanie histopatologiczne fragmentu tkanki nowotworowej pobranej drogą biopsji operacyjnej z guza węzłowego lub pozawęzłowego lub ocena szpiku kostnego/płynu wysiękowego. W celu zdefiniowania podtypu NHL wykonuje się badania immunocytochemiczne lub immunofenotypowe komórek NHL metodą cytometrii przepływowej. W niektórych typach chłoniaków w celu doprecyzowania diagnozy lub monitorowania choroby resztkowej przydatne jest zastosowanie badań molekularnych i cytogenetycznych.

Leczenie i cele leczenia

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

- Powolne NHL: W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor AW-3). Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z rozpoczęciem leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

choroby. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii.

- Agresywne NHL: Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia. Standardowa chemioimmunoterapia w oparciu o schemat CHOP lub cykle pochodne w połączeniu z rytuksymabem jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. W grupie chorych wysokiego ryzyka możliwa jest intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. W chłoniakach T-komórkowych zaleca się podobny schemat postępowania, ale bez immunoterapii.
- Bardzo agresywne NHL: leczenie w oparciu o chemioterapię wielolekową i profilaktykę zmian w OUN należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

Źródło: Warzocha 2011, Wróbel 2011, NCI 2013, Szczeklik 2013, Szczeklik 2010, Walewski 2011

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rozpoznanie wg ICD10: C91.0

Ostre białaczki limfoblastyczne **bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni**. Przy obecnych schematach skuteczność leczenia wynosi około 80% wśród dzieci i 30%-40% wśród dorosłych. Remisję obserwuje się w >70% przypadków, a przy stosowaniu intensywnego leczenia w >90% przypadków. U około 90% dzieci z rozpoznaniem ALL i 60–85% dorosłych wystąpi całkowita odpowiedź na leczenie (CR), jednakże wyleczonych zostanie jedynie 50–70% dzieci i 20–30% dorosłych. Odsetek przeżyć 5-letnich w latach 2000 – 2005 wyniósł: 54% u pacjentów w wieku <30 lat, 35% w grupie wiekowej 30–40 lat, 24% w grupie wiekowej 45-60 lat i 13% w grupie wiekowej >60 lat.

Brak jest konsensusu w kwestii terapii pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Leczenie jest indywidualizowane z uwzględnieniem wcześniejszej odpowiedzi, a przy zastosowaniu chemioterapii rokowanie jest złe nawet w przypadku pacjentów, u których uzyskana zostanie druga remisja. Stąd dla tej populacji rekomenduje się allogeniczny BMT lub SCT poprzedzony reindukcją z zastosowaniem chemioterapii. Po BMT wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą w dłuższym horyzoncie czasowym wynosi 70%, ale prawdopodobieństwo to jest niższe u dorosłych pacjentów.

W Polsce standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfatycznej (C91) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 2,6 i 1,2.

Tabela 5. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.0)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
standaryzowany współczynnik zachorowalności	2,5	4,3	2,4	4,1	2,2	4,0
standaryzowany współczynnik śmiertelności	1,2	2,5	1,2	2,5	1,2	2,6

Źródło: NCCN 2013 - ALL, Kowalczyk 2011, Szczeklik 2013, Robak 2013, AWMSG 2009, Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn>

Rozpoznanie wg ICD10: C83.0 i 83.5

W Polsce standaryzowany współczynnik zgonów z powodu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych (C83) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 1 i 0,7.

Tabela 6. Zachorowalność i śmiertelność – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane (nie wyszczególniono kodu C83.0 i C83.5)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
standaryzowany współczynnik zachorowalności	2,1	2,9	2,1	3,1	2	2,9
standaryzowany współczynnik śmiertelności	0,6	0,9	0,6	0,9	0,7	1

Powolne NHL to grupa nowotworów, w której przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu lat. Obecnie nie ma możliwości wyleczenia NHL powolnych, poza nielicznymi wyjątkami. W przypadku bardzo agresywnych NHL przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu tygodni.

Źródło: Warzocha 2011, Szczeklik 2013, Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/km>

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego to: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie, jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej. Według eksperta „**W przypadkach nawrotowych trudno uzyskać długotrwałe remisje**”.

źródło: stanowisko eksperckie – XXXXXXXXXX

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie. U osób dorosłych, nelarabina zapewnia alternatywę leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których co najmniej dwie linie leczenia nie przyniosły rezultatu, głównie poprzez umożliwienie wykonania SCT u niektórych pacjentów.

Źródło: ChPL Atriance, HAS 2007

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego nelarabina to technologia medyczna „ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia oraz zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi”.

źródło: stanowisko eksperckie – XXXXXXXXXX

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem, dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem C91.0. Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego dla rozpoznań klasyfikowanych do kodów wg ICD-10: C91.0, C83.0 i C83.5 **polichemioterapia, autoSCT, alloSCT** to:

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

- technologie obecnie stosowane,
- technologie, które mogą zastąpić nelarabinę,
- technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego obowiązujących lub polecanych w Polsce, z którą można porównać nelarabinę.

Jednocześnie w kontekście najtańszej technologii medycznej stosowanej w Polsce, z którą można porównać ocenianą technologię ekspert wskazuje, iż „Trudno powiedzieć. Brak jest badań oceniających skuteczność”.

źródło: stanowisko eksperckie – XXXXXXXXXX

Ponieważ chłoniaki limfoblastyczne leczone są w ten sam sposób co ALL, świadczenia alternatywne opisano odrębnie dla rozpoznania ALL / LBL oraz dla pozostałych chłoniaków klasyfikowanych do kodów C83.0 i C83.5.

Świadczenia alternatywne w leczeniu pacjentów z ALL / LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii

Leki o podobnym celu terapeutycznym

Na różnych etapach leczenia T-ALL / T-LBL stosuje się leki o podobnym celu terapeutycznym: daunorubicyna, cytarabina, etopozyd.

Źródło: HAS 2007

U dzieci aktualnie w Polsce, w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009 oparty na strategii BFM (leki: CYKLOFOSFAMID, MESNA, CYTARABINA, MERKAPTOPYRYNA, METOTREKSAT, DEKSAMETAZON, WINKRYSTYNA, DOKSORUBICYNA, L-ASPARAGINAZA, TIOGUANINA).

Według rekomendacji amerykańskich w II linii zasadne jest ponowne zastosowanie schematu indukcji z I linii lub innego, chemioterapii ratunkowej (schematy zawierające m.in. klofarabinę, VSLI, cytarabinę lub środki alkilujące) lub allogeniczny HSCT.

W Polsce u dorosłych stosuje się obecnie protokół PALG ALL 5-200 obejmujący:

- indukcję I: PREDNIZON, WINKRYSTYNA, EPIRUBICYNA, PEG-ASPARAGINAZA;
- indukcję II: FLAM – FLUDARABINA, CYTARABINA, MITOKSANTRON
- konsolidację: METOTREKSAT, DEKSAMETAZON, ETOPOZYD
- konsolidację II: CYKLOFOSFAMID, CYTARABINA, ASPARAGINAZA
- leczenie podtrzymujące: PREDNIZON, WINKRYSTYNA, EPIRUBICYNA, MERKAPTOPYRYNA, METOTREKSAT.

Kolejny protokół badawczy ALL6 jest w fazie uruchamiania. W innych krajach są stosowane programy różniące się w szczegółach, jednak oparte na podobnych zasadach - w Europie protokoły grupy niemieckiej — GMALL, EORTC i MRC, a w Stanach Zjednoczonych — CALGB. U chorych z nawrotem ALL wskazane jest zastosowanie chemioterapii ratunkowej, np. FLAM.

W grupie podwyższonego ryzyka zaleca się przeprowadzenie allogenicznej transplantacji szpiku od zgodnego, w zakresie antygenów HLA, dawcy rodzinnego lub transplantację od dobranego w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego; w przypadku braku dawcy pozostaje transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych.

Świadczenia alternatywne w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zakwalifikowanym do kodu C83.0 i C83.5 innym niż LBL

W Polsce stosuje się protokoły BFM-04 - w przypadku chłoniaków typu B-komórkowego i EURO-LB-02 – chłoniaków prekursorowych limfoblastycznych typu T i pre-B.

W leczeniu NHL lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina, pentostatyna) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także chemioterapia skojarzona zawierająca leki alkilujące plus antracykliny (schematy COP i CHOP zawierające cyklofosfamid, winkrystynę, adriamycyna, prednizon) i autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii.

Źródło: Szczeklik 2013, Wróbel 2011

Substancje czynne finansowane w ramach chemioterapii nowotworów u pacjentów z rozpoznaniem zakwalifikowanymi do kodu C83.0, C83.5 i C91.0

Zgodnie z danymi NFZ (przekazanymi pismem znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0304/W/26931/TC w dniu 30.09.2013 r.), jako **leki najczęściej wykazywane**, jako refundowane w ramach chemioterapii standardowej w 2013 roku w leczeniu pacjentów z **rozpoznaniem C91.0** stosowano m.in. asparaginasum; chlorambucilum; ciclosporinum; cladribinum; clofarabinum; cyclophosphamidum; cytarabinum; cytarabinum depocyte; doxorubicinum; epirubicini hydrochloridum; etoposidum; fludarabini phosphas; hydroxycarbamidum; idarubicini hydrochloridum; ifosfamidum; melphalanum; mercaptopurinum; mesnum; methotrexatum; octreotidum; ondansetronum; pegaspargasum; rituximabum; tioguaninum; vinblastini sulfas oraz substancje stosowane w leczeniu wspomagającym (acidum levofolinicum; calcii folinas, lenograstimum; pegfilgrastim; rasburicasum, darbepoetin alfa).

Źródło: AOTM-OT-431-28/2013

Poniżej przedstawiono interwencje refundowane w Polsce w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C91.0, C83.0 i C83.5 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Na dzień zakończenia raportu opublikowano jedynie projekt obwieszczenia obowiązującego od stycznia 2014, w związku z powyższym w raporcie podano informacje z aktualnie obowiązującego obwieszczenia.

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w przedmiotowych wskazaniach

Subst. czynna	nazwa, postać dawka	zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowa nia	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatnoś ć pacjenta																																																																																																																																																						
ASPARAGINAZA	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fioł.s.subs.	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2049,19	2049,19	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne																																																																																																																																																						
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fioł.s.subs.		1393,2	1476,49	1476,49			BLEOMYCYN	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołkę	1 fiołka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	103,03	103,03	C83.0, C83.5,	bezpłatne	IDARUBICYN	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	304,8	304,8	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne	1 fioł. po 10 ml	575,1	609,61	609,61	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fioł. po 5 ml	410,4	435,02	435,02	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fioł. po 10 ml	766,8	812,81	812,81	KARBOPLATYN	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne	1 fioł. po 15 ml	41,9	44,41	44,41	1 fioł. po 45 ml	102,06	108,18	108,18	1 fioł. po 60 ml	193,32	204,92	199,24	1 fioł. po 100 ml	270	286,2	286,2	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł.a 5 ml	22,68	24,04	16,6	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fioł.a 15 ml	58,32	61,82	49,81	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fioł.a 45 ml	168,48	178,59	149,43	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fioł.a 60 ml	194,4	206,06	199,24	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fioł.a 100 ml	270	286,2	286,2	1 fioł. a 15 ml	46,99	49,81	49,81	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 45 ml	123,9	131,33	131,33	1 fioł.a 45 ml	172,8	183,17	149,43	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	19,44	20,61	16,6	1 fioł.a 15 ml	43,2	45,79	45,79	1 fioł.a 60 ml	216	228,96	199,24	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	24,84	26,33	16,6	1 fioł.a 15 ml	41,91	44,42	44,42	1 fioł. po 45 ml	102,29	108,43	108,43	CHLORAMBUCYL	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	259,2	274,75	274,75	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne	CISPLATYN	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fioł. a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fioł. a 50 ml	21,6	22,9	22,9	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł. a 100 ml	37,8	40,07	40,07	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1
BLEOMYCYN	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołkę	1 fiołka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,2	103,03	103,03	C83.0, C83.5,	bezpłatne																																																																																																																																																						
IDARUBICYN	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	304,8	304,8	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne																																																																																																																																																						
		1 fioł. po 10 ml		575,1	609,61	609,61																																																																																																																																																								
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fioł. po 5 ml		410,4	435,02	435,02																																																																																																																																																								
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fioł. po 10 ml		766,8	812,81	812,81																																																																																																																																																								
KARBOPLATYN	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne																																																																																																																																																						
		1 fioł. po 15 ml		41,9	44,41	44,41																																																																																																																																																								
		1 fioł. po 45 ml		102,06	108,18	108,18																																																																																																																																																								
		1 fioł. po 60 ml		193,32	204,92	199,24																																																																																																																																																								
		1 fioł. po 100 ml		270	286,2	286,2																																																																																																																																																								
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł.a 5 ml		22,68	24,04	16,6																																																																																																																																																								
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fioł.a 15 ml		58,32	61,82	49,81																																																																																																																																																								
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fioł.a 45 ml		168,48	178,59	149,43																																																																																																																																																								
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fioł.a 60 ml		194,4	206,06	199,24																																																																																																																																																								
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fioł.a 100 ml		270	286,2	286,2																																																																																																																																																								
		1 fioł. a 15 ml		46,99	49,81	49,81																																																																																																																																																								
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 45 ml		123,9	131,33	131,33																																																																																																																																																								
		1 fioł.a 45 ml		172,8	183,17	149,43																																																																																																																																																								
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml		19,44	20,61	16,6																																																																																																																																																								
		1 fioł.a 15 ml		43,2	45,79	45,79																																																																																																																																																								
		1 fioł.a 60 ml		216	228,96	199,24																																																																																																																																																								
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml		24,84	26,33	16,6																																																																																																																																																								
		1 fioł.a 15 ml		41,91	44,42	44,42																																																																																																																																																								
		1 fioł. po 45 ml		102,29	108,43	108,43																																																																																																																																																								
	CHLORAMBUCYL	Leukeran, tabl. powł., 2 mg		25 tabl.	1099.0, Chlorambucilum	259,2			274,75	274,75	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne																																																																																																																																																		
CISPLATYN	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fioł. a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne																																																																																																																																																						
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fioł. a 50 ml		21,6	22,9	22,9																																																																																																																																																								
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł. a 100 ml		37,8	40,07	40,07																																																																																																																																																								
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1	1 fioł. a 10 ml		8,64	9,16	9,16																																																																																																																																																								

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

	mg/ml							
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		34,56	36,63	36,63		
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		67,5	71,55	71,55		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		8,64	9,16	9,16		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		34,56	36,63	36,63		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		66,96	70,98	70,98		
KLADRABINA	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1009.0, Cladr binum	493,34	522,94	522,94	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
CYKLOFOSFAMI D	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45		
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		54,96	58,26	58,26		
CYTARABINA	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,65	44,65	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml		84,24	89,29	89,29		
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml		168,48	178,59	178,59		
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml		8,42	8,93	8,93		
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)		11,03	11,69	8,93		
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)		42,12	44,65	44,65		
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.		84,24	89,29	89,29		
CYTARABINUM DEPOCYTE	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6697,08	6697,08	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
DAKARBAZYNA	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	164,3	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.		310,07	328,67	328,6		
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg		155,03	164,33	164,3		
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg		155,03	164,33	164,3		
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg		310,07	328,67	328,6		
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg		77,5	82,15	82,15		
DOKSORUBICYN A	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		36,72	38,92	38,92		
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)		10,93	11,59	9,16		

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

	Adriablastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.		36,72	38,92	38,92		
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml		8,96	9,5	9,16		
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml		37,8	40,07	40,07		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		8,96	9,5	9,16		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		34,56	36,63	36,63		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		9,01	9,55	9,16		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		43,2	45,79	45,79		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml		86,4	91,58	91,58		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml		172,8	183,17	183,16		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		16,09	17,06	9,16		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		30,24	32,05	18,32		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		38,88	41,21	41,21		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml		103,68	109,9	109,9		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		138,24	146,53	146,53		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml		36,73	38,93	38,93		
EPIRUBICINA	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,36	38,4	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	BIOEPICYNA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml		169,56	179,73	179,73		
	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		30,78	32,63	32,63		
	BIOEPICYNA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		141,48	149,97	149,97		
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		86,4	91,58	91,58		
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		334,8	354,89	354,89		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		43,2	45,79	38,4		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		64,8	68,69	68,69		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		97,2	103,03	103,03		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		189	200,34	200,34		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		378	400,68	400,68		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml		41,19	43,66	38,4		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml		205,95	218,31	192,02		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml		410,4	435,02	384,04		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml		810	858,6	768,08		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		31,32	33,2	33,2		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		96,12	101,89	101,89		
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	367,2	389,23	389,23				

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		33,67	35,69	35,69		
	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		181,15	192,02	192,02		
	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		199,15	211,1	211,1		
	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		370,83	393,08	393,08		
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)		32,4	34,34	34,34		
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml		138,24	146,53	146,53		
ETOPOZYD	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml		21,6	22,9	22,9		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml		43,2	45,79	45,79		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml		86,4	91,58	91,58		
FLUDARABINA	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	430,44	430,44	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1322,68	1322,68		
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.		1663,74	1763,56	1763,56		
	Fludarabin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	432	457,92	343,44		
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml		324	343,44	343,44		
GEMCYTABINA	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,61	20,61	C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL	bezpłatne
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		72,36	76,7	76,7		
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g		140,4	148,82	148,82		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml		170,5	180,73	109,9		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 5 ml		36,78	38,99	21,98		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 50 ml		493,13	522,72	219,8		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.		20,74	21,98	21,98		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.		64,1	67,95	67,95		
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml		32,4	34,34	21,98		
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml		108	114,48	109,9		
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 100 ml		162	171,72	164,85		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml		54	57,24	21,98		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml		135	143,1	54,95		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000	1 fiol. a 100 ml		270	286,2	109,9		

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

	mg							
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml		54	57,24	21,98		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml		270	286,2	109,9		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml		540	572,4	219,8		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g		36,78	38,99	21,98		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 1g		170,5	180,73	109,9		
	Gitrabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g		341	361,46	219,8		
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g		43,2	45,79	21,98		
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g		216	228,96	109,9		
HYDROKSYKARBAMID	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	68,45	68,45	C83.0, C83.5	bezpłatne
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.		86,12	91,29	68,45		
IFOSFAMID	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.		217,62	230,68	230,68		
INTERFERON ALFA-2B	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	444,75	444,75	C91.0	bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)		302,1	320,23	320,23		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)		503,49	533,7	533,7		
KLOFARABINA	Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1111.0, Klofarabina	6905,52	7319,85	7319,85	C91.0 w przypadku: leczenia ALL u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu ≥ 2 wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do SCT.	bezpłatne
MELFALAN	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	1098.0, Melphalanum	311,04	329,7	329,7	C83.0, C83.5	bezpłatne
MERKAPTOURINA	MERCAPTOPYRINUM VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,49	22,49	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
METOTREKSAT	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378	400,68	400,68	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,58	8,58		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.		16,18	17,15	17,15		
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.		32,36	34,3	34,3		
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 10 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	86,4	91,58	80,14		
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,16	17,15		
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)		64,8	68,69	68,6		
PEGASPARGAZA	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	1033.0, Pegaspargasum	5238	5552,28	5552,28	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
RITIXIMAB	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	1035.0, Rituximabum	2445,01	2591,71	2591,71	C91.0	bezpłatne
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml		6112,52	6479,27	6479,27		
TIOTEPUM	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	577,8	612,47	556,37	C83.0, C83.5,	bezpłatne
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		3499,2	3709,15	3709,15		
TIOGUANINA	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	1100.0, Tioguaninum	706,32	748,7	748,7	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
WINBLASTYNA	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216	228,96	228,96	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
WINKRYSTYNA	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	274,75	C83.0, C83.5, C91.0	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml		26,19	27,76	27,76		
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml		125,71	133,25	133,25		

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032785>

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego (szacunki własne eksperta):

- Dla rozpoznania C91.0: zapadalność wynosi 1-1,5/100 000, chorobowość wynosi 1-1,5/100 000, liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku to „kilkanaście” osób;
- Dla rozpoznania C83.0: zapadalność wynosi < 1/100 000, chorobowość wynosi < 1/100 000, liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku to „kilkanaście” osób;
- Dla rozpoznania C83.5: zapadalność wynosi < 1/100 000, chorobowość wynosi < 1/100 000, liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku to „kilkanaście” osób;

źródło: stanowisko eksperckie – [REDACTED]

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1 555 przypadków białaczki limfatycznej oraz 1 483 przypadki chłoniaków nieziarnicznych rozlanych.

Tabela 8. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.0), C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane (nie wyszczególniono kodu C83.0 i C83.5).

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Białaczka limfatyczna	669	959	710	904	630	925
Chłoniaki nieziarnicze rozlane	704	728	752	825	712	771

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn>

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Atriance (nelarabina):

- Kod ATC: L01B B 07
- Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn
- Dawka DDD: b/d
- Substancja chemiczna: nelarabina
- Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane,
- Dawkowanie na podstawie ChPL:
 - Dorośli i młodzież (wiek ≥ 16 lat): **1500 mg/m²**, i.v. w 1, 3 i 5 dniu, dawka powtarzana co 21 dni
 - Dzieci i młodzież (wiek ≤ 21 lat): **650 mg/m²**, i.v. przez 5 kolejnych dni, dawka powtarzana co 21 dni.
 - Pacjenci w wieku 16 - 21 lat: dawka 650 mg/m² lub 1500 mg/m², do decyzji lekarza prowadzącego (wyniki badań klinicznych wskazywały na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo)
 - Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku <4 lat.

Stosowanie nelarabiny należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych ≥ 2 stopnia wg. Klasyfikacji NCI CTCAE. W przypadku innych działań toksycznych można opóźnić zastosowanie kolejnych dawek.

- Nelarabina musi być podawana pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych.
- Informacje dotyczące mechanizmu działania: nelarabina jest **prolekiem dla analogu deoksyguanozyn ara-G**. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do

we wskazaniach: *ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0)*, *chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0)*,
chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

cytotoksycznego działania nelarabiny. **In vitro, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny** (ara-GTP jest katabilizowana z podobną szybkością w limfocytach T i B, jednakże początkowe stężenie ara-G i wewnątrzkomórkowa ekspozycja są wyższe w komórkach T)

- Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ostrzeżenia:
 - Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne: zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia, przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré.
 - nelarabina ma działanie genotoksyczne w stosunku do komórek ssaków. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie, w tym wady rozwojowe. Nelarabiny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
- Nie zaleca się skojarzonego stosowania nelarabiny i inhibitorów deaminazy adenozyiny (np. pentostatyna).

Źródło: ChPL Atriance, Estey 2008

WHO DDD (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01BB07&showdescription=yes ; data dostępu 10.12.2013 r.)

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Status Leku sierocego

Dnia 16 czerwca 2005 Komisja Europejska przyznała nelarabinie status leku sierocego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (EU/3/05/293).

Dnia 8 października 2004 nelarabina otrzymała status leku sierocego w USA w leczeniu ostrej białaczki limfo blastycznej i chłoniaka limfoblastycznego.

Status rejestracyjny

Na terenie Unii Europejskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję czynną nelarabina – Atriance (nr pozwolenia EU/1/07/403/001) 5 mg/ml roztwór do infuzji. Produkt ten zarejestrowany jest w procedurze centralnej w Europie.

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2007 r. Pozwolenie przedłużono decyzją z dnia 18.06.2012r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach zgodnie z Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004. Ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Lek Atriance podlega regularnej ocenie przez EMA z uwzględnieniem wszelkich nowych opublikowanych informacji oraz danych z badań klinicznych, do których dostarczenia został zobowiązany podmiot odpowiedzialny. Do dnia 8.12.2013r. w ramach corocznej oceny CHMP wydał w odniesieniu do nelarabiny 5 opinii potwierdzających korzystny profil korzyści do ryzyka.

Nelarabina została dopuszczona do obrotu w USA dnia 28 października 2005 (produkt leczniczy Arranon).

Źródło: ChPL Atriance

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000752/human_med_000656.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu 8.12.2013 r.)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000752/WC500027917.pdf (data dostępu 8.12.2013 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu 9.12.2013 r.)

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=184404 (data dostępu 9.12.2013 r.)

Źródło: korespondencja

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Źródło: ChPL Atriance

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie **nelarabiny** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,
C83.0 - chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek,
C83.5 - chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny.

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Ze względu na niewielką populację pacjentów z tymi schorzeniami informacje dotyczące stosowania w tych wskazaniach oparte są na ograniczonych danych.

Źródło: ChPL Atriance

Zgodnie z informacją uzyskaną od eksperta – prof. W. Jędrzejczaka „Lek ma dane dotyczące skuteczności tylko w białaczkach z komórek T oraz są raporty o jego neurotoksyczności z paraplegią włącznie. Ostre białaczki T komórkowe są rzadkie, ale w nawrotach nie ma tam innych opcji leczniczych”.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego – prof. ██████████ akceptowalne klinicznie jest stosowanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych do kodu wg ICD10: C91.0, C83.0, C83.5.

Szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 3. niniejszego raportu.

Źródło: Informacje od eksperta – prof. Jędrzejczak, stanowisko eksperckie – ██████████

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Atriance był przedmiotem obrad AOTM. Wydane w tej sprawie stanowisko i rekomendację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące nelarabiny.

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16.02. 2009 r. w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym , po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego	<p><u>Zalecenia:</u> RP rekomenduje finansowanie ze środków publicznych nelarabiny w przedmiotowym wskazaniu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nelarabina jest najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z T-ALL i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczep szpiku kostnego. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii, poważne działania niepożądane oraz potrzebę dalszych badań nad efektywnością kliniczną nelarabiny, finansowanie powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Umożliwi to także prawidłowe kwalifikowanie chorych do terapii oraz prowadzenie rejestru efektywności i bezpieczeństwa leczenia.</p>	-

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Komparatory

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. Do dnia 19.12.2013 r. nie otrzymano żadnego stanowiska od ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinię. Przegląd komparatorów na podstawie literatury klinicznej i rekomendacji opisano w rozdziale 4. i 2.2.2.

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Przedmiotem obrad AOTM były inne interwencje stosowane w leczeniu **ALL i chłoniaków nieziarnicznych**. Opracowane stanowiska i rekomendacje dotyczyły wskazań zakwalifikowanych do kodu wg ICD-10: C.91.0 oraz C83.

Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej (nie uwzględniono rekomendacji dotyczących leczenia ALL Ph+).

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie opieki zdrowotnej	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa AOTM z dnia 16 stycznia 2012 r.</p>	<p>Podanie kłofarabiny 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.</p>	<p>Zalecenia Usunięcie świadczenia gwarantowanego z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jedynie u chorych kwalifikujących się do SCT.</p> <p>Uzasadnienie W związku z faktem, że jak dotąd [tj. na dzień 16.01.2012] nie powstał program zdrowotny obejmujący leczenie III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej kłofarabiną, po powtórny rozpatrzeniu sprawy Rada rekomenduje włączenie kłofarabiny do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Dzięki możliwości uzyskania u znacznego odsetka pacjentów całkowitej remisji i dokonania SCT. Powinien być więc łatwiej dostępny niż ma to miejsce przy obecnym sposobie finansowania. Klinicznie uzasadnione jest zawężenie stosowania kłofarabiny do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu (jako terapii ratunkowej, dającej możliwość wyleczenia), natomiast finansowanie kłofarabiny jako terapii paliatywnej nie jest celowe (uzyskiwana jest tyko krótkotrwała remisja, bez szans na wyleczenie, a toksyczność leku jest znaczna).</p>	<p>Zalecenia Prezes AOTM rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, z zastrzeżeniem stosowania go u chorych, którzy kwalifikują się do SCT.</p> <p>Uzasadnienie Stosowanie przedmiotowego świadczenia u chorych kwalifikujących się do SCT może stanowić ono postępowanie pomostowe do allotransplantacji szpiku, jako jedynej metody rokującej wyleczenie w tej grupie chorych.</p> <p>Istnieją dowody potwierdzające uzyskanie korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie, mediany czasu trwania remisji oraz mediany przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych uprzednio kilkoma obciążającymi terapiami przeciwnowotworowymi.</p>
<p>Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.</p>	<p>Kłofarabina (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej</p>	<p>Zalecenia Rada rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych kłofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p>Uzasadnienie Dostępne wyniki badań wskazują, że kłofarabina umożliwia uzyskanie remisji i przeprowadzenie przeszczepu szpiku kostnego u kilkunastu procent pacjentów z ALL oporną na inne leki. Jest to jednak lek o bardzo wysokiej toksyczności i powinien być stosowany wyłącznie przez doświadczony zespół, w ściśle określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych. Dostępne dane wskazują, że koszty uzyskania efektów zdrowotnych są dużo wyższe od rekomendowanych przez WHO. Zasadne mogłoby być rozważenie utworzenia terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej, który mógłby obejmować kłofarabinę.</p>	<p>Zalecenia n/d</p> <p>Uzasadnienie n/d</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75 /2011 z dnia 22 sierpnia 2011r.</p> <p>Rekomendacja nr 60/2011 Prezesa AOTM z dnia 22 sierpnia 2011 r.</p>	<p>Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego idarubicinum (Zavedos®).</p>	<p>Zalecenia Pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie Podstawą leczenia w ALL są antracykliny, z reguły wchodzące w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Obecnie są to daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida –idarubicyna. W razie niedostępności innych antracyklin (daunorubicyny i epirubicyny) idarubicyna może być lekiem zamiennym w protokołach leczenia ALL. Lek jest stosunkowo rzadko stosowany, wobec czego usuwanie go z listy świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne.</p>	<p>Zalecenia Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych przedmiotowego świadczenia.</p> <p>Uzasadnienie Antracykliny są podstawą leczenia w ALL i z reguły wchodzą w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Idarubicyna jest stosunkowo rzadko stosowana, w związku z tym usuwanie jej z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Ze względu na skuteczność idarubicyny podobną do skuteczności innych antracyklin, finansowanie leku powinno mieć miejsce pod</p>

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie opieki zdrowotnej	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
		Lek ma podobną skuteczność w opiniowanym wskazaniu jak inne antracykliny, choć istnieją pewne zastrzeżenia co do jego bezpieczeństwa w porównaniu z daunorubicyną.	warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 144/2013 z dnia 21 października 2013r.</p>	<p>Erwinase (Erwinia asparaginaza) we wskazaniu ostra białaczka limfo blastyczna (ICD-10: C.91.0)</p>	<p>Zalecenia Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej.</p> <p>Uzasadnienie L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest asparaginaza pochodząca z bakterii E. coli, jednakże podczas jej stosowania dosyć często dochodzi do pojawiania się reakcji nadwrażliwości, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. W przypadku wystąpienia tego typu reakcji, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zaleca się podawanie L-asparaginazy o innym pochodzeniu biologicznym.</p>	<p>Zalecenia Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z E.coli., Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Również dostępne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie Erwinase w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną. Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z asparaginazą pochodzącą z E.coli</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83 /2012 z dnia 24 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.</p>	<p>Zalecenia Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).</p> <p>Uzasadnienie Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci lizosomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>U pacjentów, którzy otrzymywali preparat lizosomalny, rzadziej dochodzi do rozwoju objawowej i bezobjawowej niewydolności serca, obniżenia frakcji wyrzutowej i liczby zdarzeń kardiologicznych. Korzystny profil toksyczności doksorubicyny liposomalnej przemawia za jej stosowaniem</p>	<p>Zalecenia Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej.</p> <p>Uzasadnienie Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową zależną od wieku, chorób i przebytych terapii. Doksorubicyna lizosomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa odnośnie kardiotoxyczności (...) przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej.</p> <p>Pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych (ponadto o ograniczonej wiarygodności) można wnioskować, że w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną spowodowanego występowaniem przeciwwskazań kardiologicznych, zastosowanie postaci lizosomalnej umożliwi dostęp leczenia m.in. dla tej populacji chorych.</p> <p>Ze względu na zastosowanie Myocetu® w leczeniu chłoniaków nieziarniczych jako terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz z uwagi na konieczność zindywidualizowania kwalifikacji pacjentów do leczenia</p>

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie opieki zdrowotnej	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
		u pacjentów osłabionych (ze względu na wiek, wcześniejsze leczenie, współistniejące choroby).	w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niepegylowanej doksorubicyny lizosomalnej powinno odbywać się w ramach programu lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 21/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p>	<p>Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna).</p>	<p>Zalecenia Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p>Uzasadnienie W opinii Rady Konsultacyjnej dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. Ze względu na brak badań porównawczych nie jest możliwe dokonanie w pełni wiarygodnej oceny ekonomicznej, jednak zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia niestandardowa stosowana w rozpatrywanym wskazaniu jest droższa od bendamustyny. Bendamustyna powinna być dostępną opcją leczniczą; zgodnie ze wskazaniami lek ten jest stosowany po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych i dlatego bendamustyna powinna zostać umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p>Zalecenia Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p>Uzasadnienie Prezes Agencji przychylił się do argumentów zawartych w stanowisku RK, iż dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości jest mało prawdopodobne. Zgodnie ze wskazaniami, bendamustyna jest stosowana po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych. Zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków NFZ, ponieważ alternatywna chemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu jest droższa. Powyższe argumenty wskazują na zasadne umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>


Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/>


we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o stanowisko do 5 ekspertów. Do dnia 19.12.2013r. żaden z nich nie przedstawił stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta). Profesor W. Jędrzejczak Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii przesłał krótką informację odnośnie zasadności finansowania, która zostanie przytoczona poniżej.

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych do kodu wg ICD10: C83.0, C83.5 i C91.0

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. W. Jędrzejczak	-	-	Proponowane wskazania są za szerokie. Lek ma dane dotyczące skuteczności tylko w białaczkach z komórek T oraz są raporty o jego neurotoksyczności z paraplegią włącznie. Ostre białaczki T komorkowe są rzadkie, ale w nawrotach nie ma tam innych opcji leczniczych, więc to jest jedyne wskazanie, które proponuje pozostawić.
	<p>C91.0: „W postaciach opornych na co najmniej 2 linie leczenia wykazuje aktywność”</p> <p>C83.0, C83.5: „Jako opcja terapeutyczna w opornych postaciach chłoniaków limfoblastycznych z limfocytów T.”</p>	-	<p>C91.0: „W postaciach opornych na co najmniej 2 linie leczenia wykazuje aktywność. Ze względu na charakter choroby i rzadkie występowanie brak jest twardych dowodów naukowych określających skuteczność, wydaje się jednak, że należy udostępnić ten lek dla niektórych chorych opornych/ nawrotowych – zgodnie z rekomendacjami NCCN, jako opcję leczenia”</p> <p>C83.0, C83.5: „Jako opcja terapeutyczna w opornych postaciach chłoniaków limfoblastycznych z limfocytów T. Ze względu na charakter choroby i rzadkie występowanie brak jest twardych dowodów naukowych określających skuteczność wydaje się jednak, że należy udostępnić ten lek dla niektórych chorych opornych/ nawrotowych jako opcję leczenia.”</p>

Źródło: Informacje od eksperta – prof. Jędrzejczak ; stanowisko eksperckie – 

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 8.12.2013 r.)

- Pubmed
- Embase
- National Guideline Clearinghouse
- Trip DataBase (zastosowano filtr: *guidelines*)

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 7.12.2013 r.):

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Prescrire International, Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Committee for Standards in Haematology (BSCH), Polska Unia Onkologii (PUO, Polska), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), European Cancer Observatory (ECO), European Leukemia Information Center (ELIC), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI), National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Zastosowano następujące słowa kluczowe:

- nelarabina, nelarabine, Atriance, Arranon;
- ALL, acute lymphoblastic leukemia, ostra białaczka limfoblastyczna,
- Small cell B-cell lymphoma, chłoniak nieziarniczy z małych komórek rozlany,
- Lymphoblastic diffuse lymphoma, chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny rozlany,
- Non-hodkin lymphoma

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ALL / LBL i NHL: NCCN 2013, NCI 2013, PTOK 2011, DGHO 2012, PBCN 2011, Prescrire 2008, AHS 2013, jedynie rekomendacje NCCN 2013 i NCI 2013 wymieniają nelarabinę jako jedną z opcji terapeutycznych.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Tabela 12.Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia ALLi NHL

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
USA	NCCN 2013	<p>ICD-10: C91.0 Leczenie ALL obejmuje fazy: indukcji, konsolidacji i podtrzymującą. Powszechnie stosowane programy chemioterapii to modyfikacje lub warianty wielolekowych schematów opracowanych przez BFM dla pacjentów pediatrycznych (np. schematy COG dla dzieci i AYA, CALGB dla dorosłych) i program hyper-CAVD. W rozpoznaniu ALL Ph-</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów w wieku ≥ 40 lat zalecany schemat chemioterapii to: CALGB 8811 Larson, schemat Linker 4-lekowy, Hyper-CVAD +/- rituksymab, schemat MRC UKALLXII/ECOG 2993. U pacjentów nieuzyskujących CR po indukcji/ pacjentów ze wznową lub nie odpowiadających na I linię leczenia, II linia może obejmować inny niż w I linii schemat indukcyjny, chemioterapię ratunkową (schematy zawierające klofarabinę, nelarabinę dla T-ALL, VSLI, cytarabina lub środki a kilujące) lub allogeniczny HSCT. u pacjentów w wieku 15-39 lat (AYA) zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: GRAALL-2003, COG AALL-0434 z nelarabiną (w przypadku T-ALL*), CCG-1961, PETHEMA ALL-96, CALGB 10403, DFCl ALL. <p>Jako leczenie ratujące w ALL Ph- po wznowie lub braku odpowiedzi na chemioterapię stosuje się: schematy zawierające klofarabinę, schematy zawierające cytarabinę, kombinacje zawierające lek alkilujący, nelarabinę (w przypadku T-ALL), protokół Augmented hyper-CVAD, winkrystyna liposomalna. Wszystkie schematy obejmują profilaktykę CNS oraz terapię systemową.</p> <p>*Nelarabina stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w I linii terapii w grupie młodzieży i młodych dorosłych z T-ALL (wskazanie niezarejestrowane; wg wstępnych wyników trwających badań klinicznych lek ten jest lepiej tolerowany w I linii niż u pacjentów ze wznową / nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie).</p> <p>W II linii wybór terapii zależy od czasu trwania początkowej CR: przy późnej wznowie (≥36 miesięcy od diagnozy) zasadne jest ponowne zastosowanie schematu indukcji z I linii. II linia może obejmować inny niż w I linii schemat indukcyjny, chemioterapię ratunkową (schematy zawierające klofarabinę, nelarabinę dla T-ALL, VSLI, cytarabinę lub środki alkilujące) lub allogeniczny HSCT.</p> <p>ICD-10: C83.0 MZL – rekomendowane postępowanie zgodne z wytycznymi dla leczenia chłoniaka grudkowego (FL): w I linii stosuje się bendamustynę, rytuksymab, schemat RCHOP, RCVB; radioimmunoterapię, monoterapię lekami alkilującymi (chlorambucyl, cyklofosfamid). II i kolejne linie leczenia obejmują chemoimmunoterapię (jak w I linii), schemat FCMR, fludarabinę lub lenalomid w skojarzeniu z rytuksymabem, schemat RFND. Leczenie konsolidujące to: terapia wysokodawkowa z ratunkowym podaniem komórek macierzystych, allogeniczny SCT w wyselekcjonowanej populacji pacjentów. Śledzionowy NMZL – zastosowanie znajduje splenektomia, chemioterapia 1-lekowa i wielolekowa, immunoterapia i immunochemioterapia. Prowadzone też były badania z zastosowaniem analogów puryn np. pentostatyna, kladrybina. Lepsze wyniki osiągane są przy zastosowaniu rytuksymabu skojarzonego z chemioterapią niż w monoterapii analogami puryn. Po wystąpieniu progresji po splenektomii / leczeniu rytuksymabem rekomendowane postępowanie zgodne z wytycznymi dla leczenia zaawansowanego FL. LPL – początkowe leczenie obejmuje leczenie skojarzone lub monoterapię (rekomendacja wymienia leki: bortezomib, deksametazon, rytuskymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, talidomid). Leczenie podtrzymujące – rytuksymab. Po wznowie choroby stosuje się terapię z I linii (jeśli wznowa nastąpiła w czasie >12 miesięcy) lub terapię alternatywną (poza lekami wymienionymi dla I linii także: alemtuzumab, ewerolimus, ofatumumab – przy nietoleracji rytuksymabu). Przy braku odpowiedzi / progresji stosuje się terapię alternatywną. Jeśli wystąpi transformacja – zastosowanie znajdują wytyczne leczenia NHL. SLL – stadium II-IV wg klasyfikacji zaawansowania chłoniaków nieziarniczych wg Ann Arborn: po rozpoznaniu pacjenci są obserwowani w kierunku wystąpienia wskazań do leczenia. W zależności od kondycji pacjenta i obecności istotnych schorzeń współtowarzyszących (pacjenci niezdolni do tolerowania analogów puryn), a także klasyfikacji cytogenetycznej choroby stosowane są: kortykosteroidy; chemoimmunoterapia (w tym bendamustyna, PCR, FCR, FR, fludarabina, R-HyperCVAD, RCHOP), rytuksymab w monoterapii lub skojarzeniu z chlorambucylem, lenalomidem, alemtuzumabem, HDMP, ofatumumab.</p> <p>ICD-10: C83.5 Dla rozpoznania chłoniaka limfoblastycznego (LBL) B-komórkowego, T-komórkowego zastosowanie znajdują rekomendacje dla leczenia ALL. We wszystkich rozpoznaniach zalecane jest uczestnictwo w badaniach klinicznych.</p>	Rekomendacja wymienia nelarabinę w leczeniu ALL / chłoniaków limfoblastycznych

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
USA	NCI 2013	<p>ICD-10: C91.0</p> <p>Leczenie dorosłych z ALL obejmuje: chemioterapię indukcyjną (w tym schematy zawierające winkrystynę, prednizon i atracykliny, z lub bez asparaginazy; w przypadku T-ALL / chlóniakalimfo blastycznego wysoki współczynnik wyleczeń uzyskuje się poprzez dodatek cyklofosfamid), Imatyn b w monoterapii lub chemioterapii skojarzonej (pacjenci z ALL Ph+), leczenie podtrzymujące oraz terapię profilaktyczną CNS. W przypadku dostępności dawcy u pacjentów w wieku <55 lat wykonuje się BMT. U pacjentów ze wznową stosuje się reindukcję i allogeniczny BMT, radioterapię paliatywną (przy objawach wznowy) i datazytib (w przypadku ALL Ph+).</p> <p>Leczenie dzieci z ALL w I linii obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapię indukcyjną (winkrystyna, prednizon lub deksametazon, L-asparaginaza oraz antracykliny - najczęściej doksorubicyna lub daunorubicyna). W opinii Children's Oncology Group (COG) 4-lekowa terapia jest zarezerwowana dla chorych z ALL z komórek prekursorowych typu B wysokiego ryzyka oraz T-ALL. Pacjenci z białaczką pod koniec fazy indukcji mogą odnieść korzyść z allogenicznego HSCT, o ile osiągną odpowiedź całkowitą. terapię postindukcyjną (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby; wybór schematu leczenia zależy od grupy ryzyka), na którą składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna terapia oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii. W terapii konsolidacyjnej/intensyfikacyjnej najczęściej stosowany jest schemat leczenia ALL BFM (obejmujący fazy: <ul style="list-style-type: none"> wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), stosuje się tu cyklofosfamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę); faza śródczasowej terapii podtrzymującej (ang. <i>interim maintenance phase</i>) - wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m²) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu; fazę re indukcji – zazwyczaj opartą na tych samych lekach co terapia indukcyjna, bądź faza wczesnej konsolidacji. <p>Schemat BFM został przyjęty (z / bez modyfikacji) przez wiele organizacji (w tym COG). Stosuje się także inne schematy terapii postindukcyjnej. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania nelarabiny w ramach schematu BMF u pacjentów z T-ALL.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie podtrzymujące - stosowanie merkaptopuryny (6-MP), metotreksatu, winkrystyny/ kortykosteroidów. <p>Leczenie dzieci z ALL ze wznową w szpiku kostnym obejmuje: chemioterapię reindukcyjną 4-lekową (zbliżoną do zastosowanej w I linii lub schemat alternatywny obejmujący wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny; wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zastosowanie następujących leków: doksorubicyna, idarubicyna, kłofarabina + cyklofosfamid+ etopozyd, bortezom b + winkrystyna +deksametazon+ peg-asparaginaza+ doksorubicyna). U pacjentów z T-ALL ze wznową obserwowany jest niższy odsetek odpowiedzi na chemioterapię re indukcyjną w porównaniu z populacją B-ALL. U pacjentów z I wznową w szp ku na uzyskanie odpowiedzi pozwala monoterapia z zastosowaniem nelarabiny. Remisję uzyskano u pacjentów z nawrotem lub T-ALL nie odpowiadającą na leczenie po zastosowaniu terapii skojarzonej nelarabina + cyklofosfamid + etopozyd. Po uzyskaniu 2 remisji, ze względu na słabe wyniki chemioterapii postreindukcyjnej, w tej grupie pacjentów stosuje się HSCT niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy.</p> <p>ICD-10: C83.0 ; C83.5</p> <p>Pacjenci dorośli: W leczeniu chłóniaków indolentnych I-II stopnia rekomendowana jest radioterapia, rytuksymab z/bez chemioterapii, strategia „watchful waiting”. Dla rozpoznania II/III/IV stopnia strategia „watchful waiting”, a dla pacjentów z objawami: rytuksymab, analogi puryn (fludarabina, kładrabina), leki alkilujące (z/bez steroidów), chemioterapia wielolekowa, radioimmunoterapia. Dostępne opcje terapeutyczne pozwalają na uzyskanie niskiego odsetka wyleczeń. Standardowo w II linii stosuje się: chemioterapię jedno- lub wielolekową (w tym analogi puryn), rytuksymab, lenalomid, radioimmunoterapię, radioterapię paliatywną. W przypadku transformacji do bardziej agresywnej postaci choroby stosuje się leczenie adekwatne do typu choroby. W leczeniu LBL schemat postępowania jest podobny do ALL.</p> <p>Populacja pediatryczna LBL: schemat BFM.</p>	<p>Rekomendacja wymienia nelarabinę w leczeniu ALL / chłóniaków limfoblastycznych</p> <p>Rekomendacja nie wymienia leku w leczeniu NHL innych niż LBL</p>
Polska	PTOK 2011	<p>ICD-10: C91.0</p> <p>Leczenie dorosłych pacjentów z ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek</p>	rekomendacja nie wymienia

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
		<p>krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG stosuje się obecnie protokół PALG ALL 5-2007. Kolejny protokół badawczy ALL6¹ jest w fazie uruchamiania. W innych krajach są stosowane programy różniące się w szczegółach, jednak oparte na podobnych zasadach. Do najbardziej znanych i przyjmowanych za wzór należą w Europie protokoły grupy niemieckiej GMALL, EORTC i MRC, a w USA — CALGB. U chorych w wieku > 55 lat, u których zazwyczaj nie rozważa się transplantacji allogenicznej z przygotowaniem mieloablacyjnym, konieczna jest indywidualizacja terapii z dostosowaniem jej intensywności do biologicznego stanu chorego. U pacjentów w dobrym stanie leczenie może odpowiadać schematom stosowanym u chorych młodszych. W grupie pośredniego ryzyka powkłań dawki leków powinny być zredukowane. U chorych > 80. rż. i/lub obciążonych współistnieniem innych dysfunkcji narządowych terapia ma charakter paliatywny i obejmuje odpowiednie leczenie wspomagające oraz cytoredukcyjne bez intencji uzyskania CR.</p> <p>Leczenie dzieci z ALL: Wszystkie nowoczesne protokoły lecznicze zawierają 5 faz: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji oraz postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki OUN, reindukcji i postępowania podtrzymującego remisję. Intensywność leczenia ALL w grupie standardowego i wysokiego ryzyka jest różna. 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.</p> <p>ICD-10: C83</p> <p>Leczenie NHL u dzieci obejmuje następujące składowe: opanowanie stanów zagrażających życiu, chemioterapię, leczenie chirurgiczne, a w przypadku zajęcia OUN — napromienianie OUN. Wybór leczenia należy dostosować do podtypu histopatologicznego chłoniaka i immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka. Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków rekomenduje leczenie poszczególnych typów chłoniaków według następujących protokołów: chłoniaki typu B-komórkowego- protokół B-NHL BFM-04; chłoniaki prekursorowe limfoblastyczne typu T i pre-B- protokół EURO-LB-02.</p> <p>Wybór metody leczenia chłoniaków MZL zależy od umiejscowienia narządowego, stopnia zaawansowania i współistnienia charakterystycznego zakażenia. W przypadkach MZL typu węzłowego kryteria wdrożenia leczenia i zakres opcji terapeutycznych są takie same jak w FL.</p>	nelarabiny
Francja	Prescrire 2008	<p>ICD-10: C91.0 ; C83.5</p> <p>Brak jest konsensusu dotyczącego terapii w przypadku nawrotu po chemioterapii indukcyjnej (winkrystyna + prednizon i antracyklina z/bez asparaginazy). Podejmowane były próby wykorzystania różnych kombinacji lekowych. Prognozę pacjentów wyraźnie poprawia BMT lub SCT. Dostępna jest niewielka liczba danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby. Nelarabina jest lekiem chemicznie zbliżonym do klofarabiny, stosowanej u dzieci. Brak jest badań porównujących nelarabinę z kolejną chemioterapią lub lekiem cytotoksycznym z tej samej rodziny. Dostępność jedynie 2 badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących wpływu na czas przeżycia. Działania niepożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów. Dopuszczenie nelarabiny do obrotu wydaje się przedwczesne, lek ten powinien być stosowany wyłącznie w ramach badań klinicznych.</p>	Rekomendacja dotyczy nelarabiny
Niemcy	DGHO 2012	<p>ICD-10: C91.0</p> <p>Terapia podzielona jest na etapy: indukcja, konsolidacja i leczenie podtrzymujące. Celem terapii indukcyjnej jest uzyskanie remisji choroby, warunkujące długotrwałe przeżycie lub wyleczenie. Standardowymi lekami stosowanymi w terapii indukcyjnej są winkrystyna i deksametazon w połączeniu z antracyklinami (zwykle dauno /doksorubicyna). Dodatkowo stosuje się asparaginazę, najczęściej w formie PEG. W fazie indukcji I dodaje się cyklofosfamid, Arabinozyd cytozyny, 6 - merkaptopurynę, metotreksat. Wdrożenie intensywnego leczenia konsolidacyjnego jest standardem w leczeniu ALL, różnice skuteczności pomiędzy protokołami stosowanymi na świecie są niewielkie. Dostępne dane sugerują jednak, że stosowanie metotreksatu w wysokiej dawce, cytarabiny w wysokiej dawce oraz zwiększenie intensywności dawkowania asparaginazy, powtarzanie leczenia indukcyjnego (reindukcja) są korzystne. Po uzyskaniu remisji allogeniczny SCT jest u dorosłych istotną częścią terapii. U pacjentów z nawrotem choroby głównym celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji, a następnie SCT. Wybór terapii zależy m.in. od: wcześniejszego leczenia, czasu trwania pierwszej remisji, wieku, dostępności dawcy, podtypu, możliwości</p>	rekomendacja nie wymienia nelarabiny

¹ Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny, schemat ALL6 uwzględnia nelarabinę w leczeniu wznowy T-ALL. Źródło: korespondencja

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
		<p>zastosowania terapii celowanej. Zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych nowych leków.</p> <p>ICD-10: C83.0; C83.5</p> <p>T-LBL może być bardzo skutecznie leczony przy zastosowaniu schematów dla ALL. GMALL wydała zalecenia leczenia T-LBL, z zastosowaniem chemioterapii GMALL 07/2003. Dla poszczególnych typów chłoniaków indolentnych: NMLZ, CLL/SLL, chłoniaka limfo plazmatycznego DGHO przedstawia odrębne wytyczne terapii.</p>	
Wielka Brytania	PBCN 2011	<p>ICD-10: C91.0</p> <p>Zgodnie z wytycznymi u chorych w wieku 25-65 lat na ALL Ph- rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej, oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku > 65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego w tym transfuzji, bądź też chemioterapię o zmniejszonej intensywności. U chorych w wieku 16-24 r.ż. z ALL Ph- stosuje się dostosowany do wieku protokół pediatryczny oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych. Wytyczne zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopurinol, rasburykaza) u wszystkich chorych na ALL.</p>	rekomendacja nie wymienia nelarabiny
Kanada	AHL 2013	<p>ICD-10: C83.0; C83.5</p> <p>Pacjenci z LBL wymagają agresywnej chemioterapii skojarzonej (podobnej do terapii ALL), z uwzględnieniem indukcji, konsolidacji, profilaktycznej chemioterapii dokanałowej i leczenia podtrzymującego lub w pierwszej remisji -autologicznego SCT (zalecany schemat chemioterapii przed SCT: hyper – CVAD). U pacjentów z LBL opornym lub nawrotowym należy rozważyć zastosowanie allogenicznego SCT.</p> <p>Chłoniaki indolentne objawowe: większość pacjentów powinna otrzymać bendamustynę z rytuksymabem oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Alternatywą są: IFRT, fludarabina, chlorambucyl. Po wznowie pacjenci z typem B-komórkowym otrzymują bendamustynę z rytuksymabem, rytukasymab skojarzony z chemioterapią (B-R, R-fludarabina, R-FC, R-FND, R-CVP), lub chemioterapię (m.in. chlorambucyl, fludarabina, etopozyd). U pacjentów w wieku <70 lat bez poważnych schorzeń współwystępujących odpowiadających na chemioterapię ratunkową można zastosować chemioterapię wysokiej dawki i SCT.</p> <p>Schemat HDCT i autologiczny SCT zaleca się w leczeniu indolentnych NHL, w tym MZL, SLL, LPL wrażliwych na chemioterapię I linii lub niepowodzeniu terapii II linii.</p>	Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 2- 7 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia: *Haute Autorité de Santé (HAS, Francja)*, *Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia)*, *Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV, Belgia)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia)*, *Agency for pricing and reimbursement of drugs (TLV, Szwecja)*, *Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA, Austria)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia)*, *Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Kanada)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Kanada)*, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia)*, *German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI, Niemcy)*.

Zastosowano następujące słowa kluczowe: *nelarabina, nelarabine Atriance, Arranon*. Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych².

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla nelarabiny

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2008	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych, z ograniczeniem do pacjentów, u których nelarabina stosowana jest jako leczenie pomostowe przed allogenicznym SCT w ramach specjalistycznego leczenia hematologicznego. Zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT. Interwencja nie jest efektywna kosztowo jako terapia paliatywna. Porównanie pośrednie z kłofarabiną wykazało, iż efektywność kosztowa zastosowania nelarabiny w przedmiotowej populacji jest porównywalna do kłofarabiny i bardziej efektywna niż BSC. Ze względu na niewielką liczebność populacji pacjentów z T-ALL i T-LBL dostępne są ograniczone dane pozwalające na ocenę przedmiotowej interwencji.
AWMSG 2009	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych, z ograniczeniem do pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie allogenicznego SCT; brak efektywności kosztowej przy zastosowaniu w ramach leczenia paliatywnego. Nelarabina (Atriance®) spełnia kryterium AWMSG dla statusu leku ultra sierociego (< 1 /50 000 pacjentów). Nelarabina jest jedynym lekiem zarejestrowanym w przedmiotowym wskazaniu u dorosłych i dzieci. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów biorących udział w badaniach, wyniki (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi) obciążone są niepewnością, jednakże w subpopulacji pacjentów, u których nie było odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii uzyskane efekty uznaje się za klinicznie istotne. AWMSG dokona przeglądu dowodów w sprawie stosowania tego leku w okresie trzech lat.
HAS 2007	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych przy zastosowaniu i dawce zgodnej z zarejestrowaną. U osób dorosłych Atriance zapewnia znaczące zwiększenie korzyści zdrowotnej (rekomendacja IAB II) w przedmiotowej populacji, ze względu na brak innych terapii pozwalających na uzyskanie trwającej odpowiedzi. Atriance może ułatwić dostęp niektórym pacjentów do przeszczepu allogenicznego. Podobnie istotne zwiększenie korzyści zdrowotnej (rekomendacja IAB II) stwierdzono w populacji pediatrycznej (<21lat) dla zastosowania leku Atriance oraz Evoltra. Korzyść z zastosowania Atriance jest znacząca. Lek umożliwia zastosowanie przeszczepu allogenicznego, stąd bezpośredni wpływ na zachorowalność i śmiertelność jest niewielki (w oparciu o dostępne dane). Istnieje niepewność związana z tolerancją leku i ekstrapolacją wyników badań na rezultaty uzyskiwane w rzeczywistości, stąd Atriance nie stanowi odpowiedzi na zidentyfikowane potrzeby w dziedzinie zdrowia publicznego. Nie oczekuje się korzyści dla zdrowia publicznego w przedmiotowych wskazaniach.

IAB - *improvement in actual benefit*. Wynik oceny porównawczej rzeczywistych korzyści przedmiotowej terapii z aktualnie finansowaną ze środków publicznych terapią alternatywną, z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka, w skali od I (znaczące zwiększenie korzyści) do IV (niewielkie zwiększenie korzyści). Poziom V oznacza brak korzyści.

² Odniesienie referencyjne do **pozytywnej rekomendacji finansowej** belgijskiego RIZIV z 2008r. znajduje się w publikacji LBI-HTA 2013. Nie odnaleziono dokumentu źródłowego. W publikacji LBI-HTA 2013 wskazano, iż nelarabina może indukować remisję. Jednocześnie finansowanie zawężono do maksymalnie 3 cykli u pacjentów z chorobą oporną na 3 wcześniejsze schematy chemioterapii.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 14. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

Typ rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Wskazanie, którego dotyczy rekomendacja
			Nelarabina wymieniona w rekomendacji	Pozytywna	Lek stosowany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	x	x	x		ALL / LBL
	USA	NCI 2013	x	x	x		ALL / LBL; NHL
	Polska	PTOK 2011					ALL / LBL; NHL
	Niemcy	DGHO 2012					ALL / LBL; NHL
	Francja	Prescrire 2008	x			x	ALL / LBL
	Wielka Brytania	PBCN 2011					ALL
	Kanada	AHS 2013					LBL, NHL
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2007	x	x			ALL / LBL
	Szkocja	SMC 2008	x	x			ALL / LBL
	Walia	AWMSG 2009	x	x			ALL / LBL

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu jakim jest chemioterapia niestandardowa. Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 12 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie nelarabiną wyniosła w roku 2012 - 8 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku – 3 wnioski.

Tabela 15. Liczba wniosków i zgód na terapię nelarabiną u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91.0, C83.0 i C83.5 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2012			2013 (do czerwca)		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
NELARABINA	C91.0	6	7	661 333	2	2	124 807
	C83.0	1	1	19 959	0	0	nie dotyczy
	C83.5	1	1	20 145	1	1	317 520

Źródło: korespondencja

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W trakcie prac nad raportem odnaleziono informację o refundacji nelarabiny w 4 krajach Unii Europejskiej (Belgia, Czechy, Grecja, Szwajcaria). W Czechach i Szwajcarii nelarabina refundowana jest we wskazaniach zarejestrowanych (brak informacji dla Belgii i Grecji), cena wynosi odpowiednio 44039 CZK i 2762 CHF.

Źródło: refundacja Szwajcaria, refundacja Belgia, refundacja Czechy, refundacja Grecja

we wskazaniach: *ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)*

████	████	████	██████████
████	████	████	██████████
████	████	████	██████████
████	████	████	██████████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	██████████	██████████	██████████
██████	████	████	██████████
████	████	████	████
██████	████	████	██████████
████	██████████	██████████	██████████
████	██████████	██████████	██████████
████	████	████	██████████
██████	████	████	████
██████	████	████	██████████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
██████	████	████	██████████
████	████	████	██████████

Źródło: korespondencja

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 11.12.2013 r.): *Pubmed, Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination*.

Zastosowano następujące słowa kluczowe:

- *nelarabina, nelarabine, Atriance, Arranon*
- *acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, nonhodgkin lymphoma*.

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych.

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (nelarabiny). Odnaleziono 1 publikację: raport LBI-HTA 2013, w której wymieniono badania kliniczne nelarabiny we wskazaniu ALL [van der Vossen 2013].

Strategie wyszukiwania zamieszczono jako załącznik 9 do niniejszego raportu.

Tabela 17. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (niezależnie od wieku chorych) i chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodów wg ICD10: C83 (niezależnie od szczegółowego rozpoznania NHL)	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia, m.in. : • rozpoznanie wg ICD10: C84 – PTCL, CTCL
Interwencja	nelarabina	Inna niż produkt leczniczy nelarabina
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> • metaanalizy, przeglądy systematyczne; • w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RTC i nRTC; badania II fazy). • Badania I fazy wyłącznie, gdy stanowiły najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych dla danego rozpoznania 	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy niesystematyczne; • artykuły pogładowe, opinie; • badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; • badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. • opisy przypadków • doniesienia w postaci abstraktów (za wyjątkiem wyników badań III fazy)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim; • badania na ludziach. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia; • badania publikowane w formie abstraktu lub posteru; • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych (zawierających bądź nie metaanalizę wyników) odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego nelarabina u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD10: C91.0, C83.0 i C 83.5. W związku z powyższym analizę kliniczną opracowano w oparciu o wyniki odnalezionych badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia i wyłączenia do przeglądu systematycznego: Berg 2005, DeAngelo 2009, Gökbuget 2011.

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących ocenianego leku w leczeniu ALL i NHL;

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

- Brak randomizowanych badań pierwotnych. Analiza efektywności klinicznej opiera się na niewielkiej liczbie nierandomizowanych i niezaślepionych badań II fazy bez grupy kontrolnej czyli na dowodach naukowych o niskiej wiarygodności.
- Odnalezione badania II fazy zostały przeprowadzone w populacji z rozpoznaniem T-ALL / T-LBL.
- Punkty końcowe włączonych badań stanowiły surogaty, jednakże uważane przez EMA za istotne klinicznie.
- Dla rozpoznania zaklasyfikowanych do kodu ICD10: C83.0 nie odnaleziono pełno tekstowych publikacji z wynikami badań.

Ograniczenia analizy:

- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez wyłącznie jedną osobę (MD). Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych³.

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie www.clinicaltrials.gov (data dostępu 18.12.2013 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla nelarabiny we wnioskowanej populacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli⁴.

Tabela 18. Badania kliniczne dla nelarabiny we wskazaniach wg ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 – dane z bazy ClinicalTrials.gov.

L.p.	Wskazanie	Populacja	Interwencja	Status badania	Faza badania, Uwagi
1	T-ALL / LBL w I wznowie	≤ 21 lat	nelarabina + etopozyd +cyklofosfamid + metotreksat	rekrutacja	I/II
2	T-LBL / T-ALL	≤ 64 lat; populacja azjatycka	Nelarabina w dawkach: 400 mg/m ² , 650 mg/m ² , 1000 mg/m ² , 1500 mg/m ²	zakończone	I
3	T-ALL / T-LBL	populacja azjatycka	nelarabina w dawce 250mg	Zakończona rekrutacja	IV - badanie obserwacyjne
4	<ul style="list-style-type: none"> • T-ALL / T-LBL; I linia leczenia • pacjenci po niepowodzeniu 1 kursu chemioterapii indukcyjnej; • pacjenci z CR po ≤ 2 kursach chemioterapii 	b/d	schemat Hyper-CVAD/MTX-Cytarabina + Nelarabina	rekrutacja	II
5	NHL: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z CLL, SLL, B-PLL, leczeni wcześniej analogami puryn; • pacjenci z FL, MCL, LPL, MZL po wcześniejszym SCT 	b/d	nelarabina w dawce początkowej 200 mg/m ²	rekrutacja	I - badanie farmakokinetyczne
6	T-ALL / T-LBL we wznowie lub oporne na leczenie ≥ 2 schematami chemioterapii	≤21 lat	nelarabina	rekrutacja	IV - badanie obserwacyjne
7	T-ALL / T-LBL we wznowie lub oporne na leczenie	≥18 lat	nelarabina w dawce 1500mg/m ² , SCT	zakończone	II
8	T-ALL / T-NHL z obecnością blastów w szpiku, nawrót lub oporne na leczenie	≤ 21 lat	<ul style="list-style-type: none"> • nelarabina • nelarabina + TIT (metotreksat, cytarabina, hydrokortyzon) 	zakończone	II
9	Indolentne B-NHL i PTCL ze wznową / oporne na leczenie I lub II linii: Angioimmunoblastyczny T-NHL, MALT B-NMZL, LPL, SLL i FL I i II stopnia, MZL, SMZL, WM, PTL (wszystkie podtypy wg klasyfikacji REAL, za wyjątkiem B-ALCL)	≥16 lat	nelarabina	zakończone	II

³ Odnaleziono abstrakty: Jain 2010, Al-Ameri 2011, Kadia 2011

⁴ Spośród 19 odnalezionych badań klinicznych 12 posiada status „zakończone” (ang. completed/ terminated), jednakże ich wyniki nie zostały opublikowane w bazie ClinicalTrials.gov. W tabeli nie przedstawiono badań dotyczących populacji z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD10 innego niż C83.0, C83.5 i C91.0

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

L.p.	Wskazanie	Populacja	Interwencja	Status badania	Faza badania, Uwagi
10	T-ALL, I linia leczenia	≤ 21 lat	nelarabina + zmodyfikowany schemat BFM	zakończone	II Publikacja Dunsmore 2012
11	T-ALL / T-LBL stadium II-IV, I linia leczenia	≤30 lat	schemat BFM <i>Augumented</i> , zintensyfikowany metotreksat, nelarabina	rekrutacja	III, RCT Zakończenie: 2017r - patrz poniżej: informacja z ChPL
12	T-ALL / LBL , wznowa lub oporne na leczenie ≥ I linii	≥ 16 lat	nelarabina	zakończone	II
13	T-CLL / B-CLL oporna na leczenie fludarabiną lub lekami alkilującymi	≥ 18 lat	nelarabina	zakończone	II
14	T-ALL / T-LBL , wznowa lub oporne na leczenie	≥ 16 lat	nelarabina	zakończone	II ^a
15	ALL, za wyjątkiem T-ALL	≥ 16 lat	nelarabina	zakończone	II ^a
16	B-ALL , T-ALL Ph+ lub Ph-, I linia leczenia	25 - 65 lat	terapia biologiczna: palifermina, rytuksymab chemioterapia: cyklofosfamid, cytarabina, daunorubicyna, etopozyd, fludarabina, imatynib, melfalan, merkaptopuryna metotreksat, nelarabina, pegasparginaza, winkrystyna; inne: SCT, radioterapia	rekrutacja	III, RCT Zakończenie: 2016
17	nowotwór hematologiczny (np. ALL, AML, CLL, CML, MM, NHL, HD), oporny na leczenie lub gdy brak jest standardowej terapii	≥18 lat; pacjenci z upośledzeniem funkcji wątroby i nerek	nelarabina	zakończone	I ^a

^a Zgodnie z informacjami z publikacji EPAR dla leku Atriance, dossier rejestracyjne nelarabiny poza badaniami Berg 2005 i DeAngelo 2007 obejmowało wyniki 7 niewielkich, niezaslepionych badań II fazy dla oceny bezpieczeństwa u pacjentów z nowotworami hematologicznymi (CALGB69803, MDACC 86, CALGB59901, SWOG S0010, COG AALL00P2, MDACC 430, TRC9701). Odnaleziono publikację wyników badania COG AALL00P2 (Dunsmore 2012). Badanie CALGB59901 dotyczyło populacji z rozpoznaniem innym niż klasyfikowane do kodu C91.0, C83.0, C83.5

Źródło: <http://clinicaltrials.gov/>; EPAR -Atriance

Zgodnie z informacjami z ChPL Atriance, w związku z udzieleniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach zgodnie z Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004 podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do dostarczenia:

- danych z trwającego badania III fazy COG AALL0434 (przewidywany termin: 31 grudnia 2017)⁵
- danych z badania obserwacyjnego prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, dotyczącego stosowania preparatu Atriance w populacji pacjentów w wieku < 21 lat, otrzymujących nelarabinę w dawce 650 mg/m². Streszczenie badania zostanie dostarczone w ciągu 6 miesięcy od zakończenia, a ich ocena dokonana będzie w ramach corocznej, ponownej oceny pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udzielonego w wyjątkowych okolicznościach *przewidywany termin: 31 października 2014r.)

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Metodykę włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych opisano w poniższej tabeli.

⁵ W 2010r opublikowano wyniki fazy bezpieczeństwa badania COG AALL0434, poprzedzającej właściwą fazę skuteczności (źródło: abstrakt Winter 2010)

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0),
chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Tabela 19. Charakterystyka włączonych do analizy klinicznej badań II fazy

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe	
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania		
PGAA2002 (CALGB19801) badanie rejestracyjne	De Angelo 2007;	T-ALL, N=26 T-LBL, N=13 w tym: 72% pacjentów po ≥ 1 chemioterapii indukcyjnej 51% pacjentów ze wznową po CR 28% pacjentów po ≥ 1 chemioterapii wielolekowej mediana wieku 34 lata (16-66)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 16 lat T- ALL oporna na ≥ 1 terapię indukcyjną lub co najmniej 1-szy nawrót choroby (>10% limfoblastów w szpiku lub > 1000 limfoblastów /μL krwi; lub LBL oporna na ≥ 1 terapię indukcyjną lub co najmniej 1-szy nawrót choroby Ekspresja ≥ 2 spośród antygenów: CD1a, CD2, CD3 (powierzchniowy lub cytoplazmatyczny), CD4, CD5, CD7 i CD8 Komórki białaczkowe negatywne w badaniu mieloperoksydazy lub badaniu barwnikiem Sudan Black B W przypadku obecności wyłącznie markerów T-komórkowych CD4 i CD7, komórki białaczki nie mogły wykazywać antygenów szp kowych CD33 i/lub CD13 Klirens kreatyniny po 48 godzinach od pierwszego podania leku ≥50 mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> Białaczka / chłoniak CNS wymagające radioterapii dokałowej lub czaszki i kanału kręgowego Zaburzenia napadowe 3 stopnia lub większe objawy neurotoksyczności podczas wcześniejszego leczenia lub wcześniejsza neuropatia ≥2 stopnia w czasie rejestracji niezależnie od przyczyny 	Nelarabina w dawce 1500 mg/m ² /d w 1, 3 i 5 dniu cyklu (u 3 pacjentów podano dawkę 2200 mg/m ² /d)	<ul style="list-style-type: none"> Drugi cykl leczenia możliwy po 22 lub 29 dniach (po osiągnięciu komórkowości szp ku >15%) w przypadku stwierdzenia choroby resztkowej. Konsolidacja z zastosowaniem 2 dodatkowych cykli nelarabiny (zastosowanie dodatkowych cykli możliwe po konsultacji) Pacjenci uzyskujący odpowiedź i kwalif kujący się do allogenicznego SCT byli wyłączani z protokołu 	Brak	Otwarte badanie II fazy	<ul style="list-style-type: none"> wskaźniki odpowiedzi (CR, CRi, PR, czas trwania odpowiedzi) OS, przeżycie 1-roczone
PGAA2001 (COG P9673) badanie rejestracyjne	Berg 2005	ALL lub NHL we wznowie lub oporna na leczenie N=121 (106 włączonych do oceny odpowiedzi) Stratyfikacja populacji: • Grupa I: T-ALL ≥25% blastów w szpiku, 1	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≤21 lat Przewidywany czas przeżycia ≥ 8 tygodni, Stan ogólny w skali Karnofskiego > 50%; Brak ciężkiej, niekontrolowanej infekcji Bilirubina <1.5 mg/dL; ALT <5xALN, kreatynina w normie lub 	<ul style="list-style-type: none"> Izolowana wznowa w CNS Kobiety w ciąży / karmiące , Pacjenci z uporczywymi, wcześniej 	nelarabina podawana przez 5 dni co 3 tygodnie. Grupa I: dawki 900 i 650 mg/m ² Grupa II: dawki 900 - 1200 i 650 mg/m ² Grupa III: dawki 900, 650 i 400 mg/m ² Grupa IV: dawki 650 i 400 mg/m ²⁶	brak	Otwarte badanie II fazy Follow-up: 4 lata*	<ul style="list-style-type: none"> wskaźniki odpowiedzi (CR, PR) bezpieczeństwo przeżycie całkowite^a 	

⁶ W trakcie badania dokonano zmian protokołu dotyczących dawkowania nelarabiny: zmniejszenie dawki z 1200mg/m² na 900 mg/m² w związku z wystąpieniem neurotoksyczności IV stopnia, zmniejszenie dawki z 900 mg/m²/dzień na 650 mg/m²/dzień w czasie 5 dni dla wszystkich pacjentów w wieku > 1 roku życia i 20 mg/kg dla dzieci w wieku < 1 roku życia w związku z informacjami o występowaniu zespołu Guillain-Barré, zmniejszenie dawki dla grupy III i IV na 400 mg/m² (źródło: EPAR- ATRIANCE 2007)

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe	
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania		
		<p>wznowa</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa II: T-ALL \geq 25% blastów w szpiku, \geq 2 wznowy Grupa 3: T-ALL lub T-NHL z blastami i pozytywnymi wynikami badania szpiku i CSF (>5% blastów i zajęcie nerwu czaszkowego lub obecnością blastów w próbce CSF. Grupa 4: T-ALL lub T-NHL ze wznową poza szpikiem i \leq 25% blastów w szpiku 	<p>klirens kreatyniny lub GFR > 60 mL/min/1.73m²;</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak trwającej terapii przeciwnowotworowej (w tym radioterapii) \geq 6 tyg. od podania nitrozomocznika lub radioterapii czaszki i kanału kręgowego / miednicy; Ustąpienie toksyczności związanej z wcześniejszym leczeniem 	<p>występującymi objawami neurotoksyczności stopnia \geq 2</p>	<p>Grupa II, III, IV: cytarabina, metotreksat, hydrokortyzon IT</p>				
NCT00684619	Gökbuget 2011	<p>T-ALL we wznowie lub oporna na leczenie N=107</p> <p>T-LBL we wznowie lub oporna na leczenie N=19</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 15 lat T-ALL (>25% blastów w szpiku) lub T-LBL we wznowie lub oporna na leczenie Niestosowanie chemioterapii w czasie 7-10 dni przed rozpoczęciem badania 	<ul style="list-style-type: none"> Zajęcie CNS wymagające terapii IT lub radioterapii Drgawki lub neurotoksyczność III-IV stopnia w wywiadzie, Inne standardowe kryteria wyłączenia. 	<p>Nelarabina w dawce 1.5 g/m² w dniu 1, 3 i 5 w cyklu 3-tygodniowym.</p> <p>W przypadku braku CR po 2 cyklu zaprzestawano podawania nelarabiny</p> <p>SCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> w początkowej fazie badania wykonywany zaraz po osiągnięciu CR w późniejszej fazie badania preferowane podanie 2 cyklu w celu uzyskania lepszej odpowiedzi i zmniejszenia MRD. 	brak	Otwarte badanie II fazy	<ul style="list-style-type: none"> wskaźniki odpowiedzi (CR, PR) bezpieczeństwo przeżycie całkowite 	
COG-AALL00P2	Dunsmore 2012	<p>T-ALL, nowo zdiagnozowana N= 88</p> <p>(etap I: N=28; etap II: N=50)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 1 - 22 lata Nowo zdiagnozowana T-ALL Prawidłowa funkcja wątroby (bilirubina \leq 1.5 mg/dL; ALT < 5ULN) i nerek (kreatynina prawidłowa dla wieku lub klirens kreatyniny \geq 60 mL/min/1.73 m²), 	<ul style="list-style-type: none"> Neuropatia \geq 2 stopnia (za wyjątkiem neuropatii wynikającej z infiltracji komórek białaczkowych) Ciąża lub karmienie Brak wcześniejszego leczenia za wyjątkiem cytarabiny IT lub 	<p>etap 1: nelarabina 400mg/m² przez 5 dni w 5 lub 6 cyklach</p> <p>etap 2: nelarabina 400mg/m² przez 5 dni w 6 cyklach (10 pacjentom podano dawkę 650mg/m²)</p>	<p>I etap badania: zmodyfikowany schemat BFM8</p> <p>II etap</p>	Otwarte badanie II fazy; badanie pilotowe	<ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo 	

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
			<ul style="list-style-type: none"> • stan ogólny pacjenta $\geq 50\%$ • pacjenci kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka i szybko odpowiadający na leczenie⁷ W II etapie badania: <ul style="list-style-type: none"> • wiek 1.00- 21.99 lat • Nowo zdiagnozowana T-ALL • Spełnione kryteria wysokiego ryzyka NCI (WBC$\geq 50,000/ L$ i/lub wiek ≥ 10 lat. 	ratunkowego naświetlania u pacjentów z ciężkimi dolegliwościami ze strony układu oddechowego <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza przewlekła terapia lekami steroidowymi. 		badania: brak		

^a wyniki dotyczące przeżycia pacjentów przedstawiono na etapie rejestracji produktu leczniczego Atriance. Punkt końcowy nie został uwzględniony w publikacji Berg 2005; ^b w analizie nie uwzględniono uczestniczących w badaniu pacjentów w wieku 15-18 lat, z całkowitą remisją hematologiczną i MRD na poziomie $> 10^{-4}$, pacjentów z CR i późniejszą wznową, którym umożliwiono powtórny terapię nelarabiną.

⁷ Populację wysokiego ryzyka definiowano jako pacjentów wolno uzyskujących wczesną odpowiedź na leczenie (na podstawie odpowiedzi na prednizon lub MRD $\geq 1\%$ w 36 dniu chemioterapii indukcyjnej).

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Tabela 20. Wyniki badań klinicznych II fazy w populacji w wieku do 21 lat

Publikacja	Populacja	N ^a	Nelarabina w dawce (mg/m ²) ^c	Punkty końcowe				
				CR n	PR n	CR+PR [%] [95% CI]	Przeżycie 1-roczone [%] (95% CI) ^b	mediana OS [tyg.] (95% CI) ^b
Berg 2005	T-ALL, 1. wznowa	6	900	2	0	33 [0; 71]	33 [16, 50]	33.3 [24.1, 93.6]
		33	650	16	2	55 [38; 72]		
	T-ALL, ≥2. wznowa	10	≥900	3	0	30 [2; 47]	14 [3, 26]	13.1 [8.7, 17.4]
		30	650	7	1	27 [11; 43]		
	T-ALL / T-NHL CNS+	1	900	0	0	0	b/d	b/d
		6	650	1	0	17 [0; 47]	b/d	b/d
		21	400	5	2	33 [13; 53]	b/d	b/d
	T-ALL / T-NHL <25% blastów	7	650	1	2	43 [6; 80]	b/d	b/d
		22	400	0	3	14 [0; 28]	b/d	b/d

^a Pacjenci uwzględnieni w ocenie; ^b na podstawie EPAR (grupa 1: N=31, grupa 2: N=39 – brak danych dla punktu końcowego w publikacji Berg 2005); ^c dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży: 650 mg/m²

W badaniu Berg 2005 u 27% **pacjentów z co najmniej 2 wznową choroby** otrzymujących nelarabinę w dawce 650mg/m² (dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży) zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem, a **całkowita odpowiedź wystąpiła u 24%** pacjentów. W grupie **pacjentów w 1. wznowie choroby** odpowiedź uzyskano u 55% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą u **48%** pacjentów.

Wyniki wyżej wymienionego badania przedstawiono podczas procesu rejestracji leku Atriance (źródło: EPAR – Atriance). Wykazano, iż:

- Dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie⁸:
 - w grupie pacjentów w 1. Wznowie (N=31): odpowiedź całkowitą na leczenie zaobserwowano u 42% pacjentów, odpowiedź całkowitą z niepełną normalizacją parametrów hematologicznych u 48% pacjenetów. **U pacjentów, u których osiągnięto CR lub CR* wykonano SCT;**
 - w grupie pacjentów z ≥2 wznową choroby (N=39): odpowiedź całkowitą na leczenie zaobserwowano u 13% pacjentów, odpowiedź całkowitą z niepełną normalizacją parametrów hematologicznych u 23% pacjentów. **U pacjentów, u których osiągnięto CR lub CR* wykonano SCT.**
- Uzyskano następujące wskaźniki przeżycia pacjentów uczestniczących w badaniu:
 - w grupie pacjentów w 1. wznowie: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 273.3 tygodni, współczynnik **1-roczonego przeżycia wyniósł 33%**, mediana całkowitego przeżycia wyniosła **33 tygodnie**
 - w grupie pacjentów z ≥2 wznową choroby: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12.3 tygodni, **współczynnik 1-roczonego przeżycia wyniósł 14%**, mediana **całkowitego przeżycia wyniosła 13 tygodni.**

⁸ CR definiowano jako liczbę blastów w szpiku ≤5%, brak objawów choroby i prawidłowe parametry morfologiczne krwo obwodowej; CR* definiowano jako liczbę blastów w szpiku ≤5%, brak objawów choroby oraz niepełną poprawę parametrów hematologicznych (obserwowane zmniejszenie liczby komórek szpiku lub parametry krwi obwodowej nieznormalizowane).

Tabela 21. Wyniki badań klinicznych II fazy w populacji dorosłych pacjentów

Publikacja	Populacja	N	Punkty końcowe							
			CR+CRi+PRn (%) [95% CI]	CRn (%) [95% CI]	CRin (%) [95% CI]	PRn (%) [95% CI]	mediana czasu trwania CR + CRi (tyg.) [95% CI]	Przeżycie 1-roczone n (%) [95% CI]	mediana OS (tyg.) [95% CI]	mediana DFS (tyg.) [95% CI]
DeAngelo 2007	T-ALL	26	11 (42) [23; 63]	10 (26) [13; 42]	2 (5) [b/d]	4 (14%) [b/d]	20,5 [3,8; 273,3]	7 (28) [15; 43]	20 [13-36]	20 [11; 56]
	T-LBL	13	5 (38) [14; 68]							
Gökbüget 2011	T-ALL, T-LBL	126	b/d	45 (36) [b/d]	b/d	12 (10) [b/d]	b/d	30 (24) [21; 27]	24 [b/d]	b/d

W populacji pacjentów uczestniczących w **badaniu DeAngelo 2007** nie odnotowano różnic w odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem T-ALL i T-LBL (odpowiednio 42% i 38%). Łącznie odpowiedź ogółem uzyskano u 41% pacjentów, **odpowiedź całkowitą u 26% pacjentów**. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni. **7 pacjentów otrzymujących nelarabinę (w tym 5 pacjentów, którzy uzyskali CR i 2 pacjentów nie odpowiadających na leczenie nelarabiną) w ramach badania DeAngelo 2007 poddano SCT.**

Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż:

- u pacjentów z oporną na leczenie postacią choroby (N=19): odpowiedź ogółem uzyskano u 37% pacjentów, odpowiedź częściową u 16% pacjentów; współczynnik 1-roczonego przeżycia wyniósł 37%.
- u pacjentów po 1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej (N=11): odpowiedź ogółem uzyskano u 55% pacjentów (CI: 23; 82), mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,8 tygodnia (CI: 12; 219,4), odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 36%.
- u pacjentów po >1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej (N=28): odpowiedź ogółem uzyskano u 36% pacjentów (CI: 26; 58), mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20,3 tygodni (CI: 10,4; 36,4), odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 25%.

W badaniu **Gökbüget 2011** odpowiedź całkowitą uzyskano u 36% pacjentów otrzymujących nelarabinę. U 36 z 45 pacjentów (**80%**), **którzy uzyskali CR** poddano SCT (SCT nie wykonano u pozostałych pacjentów z CR ze względu na: wiek > 65 lat, wcześniejszy SCT lub brak dawcy). U 33% pacjentów po SCT uzyskano trwałą remisję, 4 pacjentów zmarło, u 56% pacjentów nastąpiła wznowa choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3 latach od SCT wyniosło 31%. Mediana czasu do wznowy po SCT wyniosła 4 miesiące (zakres 1-24 miesiące), a mediana przeżycia całkowitego 41 miesięcy (zakres 13-85 miesięcy). Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż **odsetek 3-letnich przeżyć wyniósł 41% i 32%** odpowiednio dla grupy, która otrzymała **>1 cykl terapii z zastosowaniem nelarabiny i 1 cykl terapii.**

Inne odnalezione informacje:

- Dodatkowe badanie II fazy (TRC 9701) w populacji pacjentów z T-ALL / T-LBL
Do badania włączono 68 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 650mg/m² (młodzież) lub 1500mg/m²/dobę (dorośli). CR wyniósł 44% (30/68). 77% tych pacjentów zostało poddanych przeszczepowi szpiku z 29% przeżyciem w ciągu 3 lat.
- W badaniu pilotowym **Dunsmore 2012** u 98 pacjentów z T-ALL wysokiego ryzyka oceniano bezpieczeństwo i skuteczność zastosowania nelarabiny w ramach indukcji, reindukcji i leczenia podtrzymującego w skojarzeniu ze standardową chemioterapią BFM 86 (terapia I linii). **Wskaźnik 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wyniósł 73% w grupie otrzymującej nelarabinę vs. 69% u pacjentów leczonych schematem BFM86.**
- Analiza retrospektywna Forcade 2013 danych 11 pacjentów, u których zastosowano nelarabinę po wnowie po wcześniejszym SCT wykazała, iż po 1 roku odsetek przeżyć bez objawów choroby i całkowite przeżycie wyniosło odpowiednio 70% i 90%.

Źródło: AOTM-OT-0100, Dunsmore 2012, Forcade 2013

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Atriance (data ostatniej aktualizacji ChPL: 01/07/2013)

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/m^2) i u dzieci (650 mg/m^2) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. **iz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.**

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny. Dlatego zdecydowanie zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, czy nie występują zaburzenia neurologiczne, a stosowanie nelarabiny musi być przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych 2. stopnia lub większego wg. klasyfikacji NCI CTCAE.

U dzieci działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze), neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalemia, obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe), ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Do **częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych u dzieci** należą: neutropenia z gorączką, hipoglikemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, stan dezorientacji, napady drgawkowe (w tym drgawki, napady typu „grand mal”, stan padaczkowy), senność, niedoczulica, parestezje, ataksja, drżenia, biegunka, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, wymioty, zaparcia, nudności, hiperbilirubinemia, bóle stawów, bóle kończyn, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, gorączka, zmęczenie, osłabienie.

U dorosłych działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze), neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, senność, obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe), niedoczulica, parestezje, zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, bóle mięśni, obrzęki, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zmęczenie, osłabienie.

Do **częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych u dorosłych** należą: zespół rozpadu guza, leukopenia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokalemia, anoreksja, stan dezorientacji, napady drgawkowe (w tym drgawki, napady typu „grand mal”, stan padaczkowy), niepamięć, ataksja, zaburzenia równowagi, drżenia, zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, niedociśnienie tętnicze, wysięk opłucnowy, świszczący oddech, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, ból brzucha, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, osłabienie siły mięśniowej, bóle stawów, pleców i kończyn, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenia chodu.

Dane z badań NCI/programu stosowania leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem do obrotu (*ang. compassionate use*) (694 pacjentów) i badań klinicznych I fazy (181 pacjentów) wykazały 7 przypadków wystąpienia **zespołu rozpadu guza**.

Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu leku do obrotu (zgłoszone spontanicznie i ciężkie zdarzenia niepożądane z toczących się badań klinicznych): rhabdmioliza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi.

W populacji dorosłych pacjentów zgłoszono dodatkowo jeden przypadek postępującej wieloogniskowej **leukoencefalopatii** potwierdzonej w badaniu biopsyjnym. U pacjentów leczonych nelarabiną zgłaszano przypadki zakażeń oportunistycznych, czasem zakończonych zgonem.

Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań włączonych do analizy efektywności klinicznej przedstawiono poniżej.

W badaniu **DeAngelo 2007** zaobserwowano następujące działania niepożądane:

- III stopnia: neutropenia (13%), trombocytopenia (18%), anemia (16%), nadciśnienie (3%), infekcje (3%), gorączka neutropeniczna (8%), afazja (3%), halucynacje (3%), zmniejszona świadomość (3%), depresja (3%), splątanie (3%), neuropatia obwodowa (3%), drgawki (3%), biegunka (3%), zmęczenie (16%), bóle mięśni (3%), osłabienie mięśni (3%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST (3%), ALT (3%), bilirubina (5%);
- IV stopnia: neutropenia (29%), trombocytopenia (16%), anemia (5%), infekcje (3%), zmęczenie (3%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST (3%), ALT (3%).
- Neuropatia obwodowa stopnia I / II (37%)

W badaniu **Berg 2005** zaobserwowano 1 przypadek infekcji V stopnia oraz następujące działania niepożądane:

- III stopnia: infekcje (12%), syndrom Fanconi (0,7%), krwotoki (0,7%), zakrzepica (0,7%), nadciśnienie (1,4%), krwimocz (0,7%), wymioty (0,7%), działania niepożądane – układ oddechowy (3,6%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST / ALT (2,1%), bilirubina (3,6%), albumina/ białko (2,8%), Ca (0,7%), kreatynina (0,7%), glukoza (2,1%), Mg (2,1%), K (5%).
- IV stopnia: infekcje (4,6%), biegunka (1,4%), krwotoki (0,7%), działania niepożądane – trzustka (0,7%), układ oddechowy (0,7%), ogorszenie parametrów biochemicznych: AST / ALT (0,7%), bilirubina (0,7%), albumina/ białko (2,1%), amylaza (0,7%), Ca (1,4%), kreatynina (0,7%), glukoza (0,7%), K (2,1%).
- **Objawy neurotoksyczności obserwowano u wszystkich pacjentów**, w tym 18 epizodów działań niepożądanych \geq III stopnia w CNS. Neurologiczne działania niepożądane \geq III stopnia wystąpiły u 18% pacjentów, u 3 pacjentów zaobserwowano jednoczesne wystąpienie zdarzeń niepożądanych III stopnia związanych zarówno z CNS, jak i neuropatii.

W badaniu **Gökbüget 2011** analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla 126 pacjentów, którzy otrzymali 201 cykli leczenia nelarabiną.

- Działania niepożądane III-IV stopnia: leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia wystąpiły odpowiednio w 41%, 37% i 17% cyklach leczenia (oceniono u pacjentów bez cytopenii na początku terapii), infekcje (6%)
- Neurologiczne działania niepożądane (głównie I i II stopnia) wystąpiły u 16% pacjentów, w tym neurotoksyczność III-IV stopnia u 7% pacjentów. U 1 pacjenta wystąpił syndrom Guillain-Barre. Objawy takie jak splątanie, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia świadomości, zaburzenia pamięci wystąpiły w 4% cykli leczenia. Większość objawów była przejściowa i odwracalna.

W badaniu pilotowym **Dunsmore 2012** u 98 pacjentów z T-ALL wysokiego ryzyka oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania nelarabiny w ramach indukcji, reindukcji i leczenia podtrzymującego w skojarzeniu ze standardową chemioterapią BFM 86 (terapia I linii) nie zaobserwowano znaczącego zwiększenia toksyczności terapii. Neuropatia obwodowa stopnia III-IV wystąpiła u 15% pacjentów otrzymujących nelarabinę, natomiast toksyczność względem CNS była istotnie większa w grupie standardowej chemioterapii. Inne neurologiczne działania niepożądane zaobserwowane w grupie otrzymującej nelarabinę u pojedynczych pacjentów to: syndrom Guillan-Barre, senność, letarg, guz rzekomy mózgu.

Wyniki fazy bezpieczeństwa badania RCT III fazy nr AALL0434 (abstrakt Winter 2010)

Porównywano toksyczność chemioterapii z nelarabiną (N=28) i bez dodatku nelarabiny (N= 29). Nie odnotowano różnic w częstotliwości występowania neuropatii ruchowej (10 vs 6 przypadków odpowiednio w grupie otrzymującej i nie otrzymującej nelarabiny; $p= 0.38$), neuropatii czuciowej (10 vs 7 przypadków odpowiednio w grupie otrzymującej i nie otrzymującej nelarabiny; $p = 0.78$) i ośrodkowej neurotoksyczności (0 vs. 3 odpowiednio w grupie otrzymującej i nie otrzymującej nelarabiny; $p=0.11$). Działania niepożądane ogółem odnotowano u 29% i 24% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej i nie otrzymującej nelarabiny. Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z CNS u pacjentów otrzymujących nelarabinę.

6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania nelarabiny, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *La Revue Prescrire* (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania nelarabiny na stronach URPL, EMA i FDA.

Prescrire wymienia nelarabinę i fludarabinę wśród leków, które mogą wywołać **neuropatię obwodową**. W przypadku fludarabiny objawy neurotoksyczności występują często, są odwracalne, zależą od dawki leku i mogą zagrażać życiu pacjenta. W przypadku nelarabiny neuropatia nie zawsze jest odwracalna.

źródło: Prescrire 2013

W toku wyszukiwania informacji w medycznych bazach danych odnaleziono opisy przypadków działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem nelarabiny, w tym przypadek neurologicznych działań niepożądanych z martwicą kręgosłupa i nieodwracalne neurologiczne uszkodzeń kończyn dolnych po terapii nelarabiną i SCT oraz paraplegii.

źródło: Hartz 2013, Kawakami 2013, Gollard 2009, Papayannidis 2010

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z opinią prof. W. Jędrzejczka „Proponowane wskazania (C91.0, C83.0, C83.5 – przypis analityka) są za szerokie. Lek ma dane dotyczące skuteczności tylko w białaczkach z komórek T oraz są raporty o jego neurotoksyczności z paraplegią włącznie. Ostre białaczki T komórkowe są rzadkie, ale w nawrotach nie ma tam innych opcji leczniczych”.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – [REDACTED]:

- W przypadku rozpoznania **C91.0**: nelarabina „w postaciach opornych na co najmniej 2 linie leczenia wykazuje aktywność. Ze względu na charakter choroby i rzadkie występowanie **brak jest twardych dowodów naukowych określających skuteczność**, wydaje się jednak, że należy udostępnić ten lek dla niektórych chorych opornych/ nawrotowych – **zgodnie z rekomendacjami NCCN, jako opcję leczenia**”.
- W przypadku rozpoznania **C83.0, C83.5**: nelarabina to „opcja terapeutyczna w opornych postaciach **chłoniaków limfoblastycznych z limfocytów T**. Ze względu na charakter choroby i rzadkie występowanie **brak jest twardych dowodów naukowych określających skuteczność** wydaje się jednak, że należy udostępnić ten lek dla niektórych chorych opornych/ nawrotowych jako opcję leczenia.”

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: nelarabina rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,

C83.0 - chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek,

C83.5 - chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny.

Tryb zlecenia: **art. 31 e** ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

W piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na wykonanie raportu skróconego, ograniczonego do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków / 100 000 ludności rocznie w USA. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku < 20 lat, 24% w wieku ≥ 45 lat, 11% w wieku ≥ 65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą.

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

ICD-10: C83.0 Chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek**ICD-10: C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny**

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK).

W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania. Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim.

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny. Postać indolentna występuje głównie u osób w starszym wieku. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak z małych limfocytów (SLL), chłoniak limfoplazmocytowy, chłoniak z komórek strefy brzeżnej. Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne. Do bardzo agresywnych NHL zalicza się m.in. B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL).

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii. Nie wszystkie powolne NHL wymagają natychmiastowego leczenia. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii. W przypadku bardzo agresywnych NHL leczenie należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne oraz dane dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanymi do kodu wg ICD10: C91.0, C83.0 i C83.5. W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. leki alkilujące, cytarabina, winkrystyna.

W leczeniu dzieci z T-ALL u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii komparatorem jest kłofarabina. W populacji pacjentów z T-LBL oraz dorosłych z T-ALL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii brak jest bezpośredniego komparatora dla nelarabiny.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: *nelarabine, Atriance, Arranon, acute lymphoblastic leukemia / lymphoma, non hodgin lymphoma*. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką. Ze względu na brak przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych:

- Berg 2005 – otwarte badanie II fazy w populacji w wieku < 21 lat,
- DeAngelo 2007 – badanie II fazy w populacji pacjentów dorosłych,
- Gökbüget 2011 – badanie II fazy w populacji pacjentów dorosłych.

Odnaleziono także trwające, randomizowane badania kliniczne III fazy oraz badania II fazy z zastosowaniem nelarabiny u pacjentów z ALL/NHL zarówno u nowo zdiagnozowanych pacjentów, jak i w przypadku nawrotu lub choroby odpornej na wcześniejsze leczenie.

W badaniu **Berg 2005** u 27% pacjentów z co najmniej 2 wznową choroby otrzymujących nelarabinę w dawce 650mg/m² (dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży) zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem, a całkowita odpowiedź wystąpiła u 24% pacjentów. W grupie pacjentów w 1. wznowie choroby odpowiedź uzyskano u 55% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą u **48%** pacjentów. Zgodnie z informacjami z publikacji EPAR w grupie pacjentów w 1. wznowie: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 273 tygodnie, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 33%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 33 tygodnie. W grupie pacjentów z ≥ 2 wznową choroby mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12.3 tygodni, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 14%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 13 tygodni.

W **badaniu DeAngelo 2007** odpowiedź na leczenie uzyskano u 41% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni. Odpowiedź ogółem uzyskano u 37% pacjentów, odpowiedź częściową u 16% pacjentów; współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 37%. W grupie pacjentów po 1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 55% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,8 tygodnia, odsetek przeżyć 1-rocznych wyniósł 36%. U pacjentów po >1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 36% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni, odsetek przeżyć 1-rocznych wyniósł 25%. W wyniku retrospektywnej analizy danych ustalono, iż u 7 spośród pacjentów uczestniczących w badaniu DeAngelo 2007 przeprowadzono SCT.

W badaniu **Gökbuget 2011** odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie wyniósł 36%. 80% pacjentów, którzy uzyskali CR poddano SCT. U 33% pacjentów po SCT uzyskano trwałą remisję, 4 pacjentów zmarło, u 56% pacjentów nastąpiła wznowa choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3 latach od SCT wyniosło 31%. Mediana czasu do wznowy po SCT wyniosła 4 miesiące (zakres 1-24 miesiące), a mediana przeżycia całkowitego 41 miesięcy (zakres 13-85 miesięcy). Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż odsetek 3-letnich przeżyć wyniósł 41% i 32% odpowiednio dla grupy, która otrzymała >1 cykl terapii z zastosowaniem nelarabiny i 1 cykl terapii.

Nie odnaleziono publikacji badań I i II fazy dla populacji z rozpoznaniem indolentnych NHL kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C83.0⁹

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/m²) i u dzieci (650 mg/m²) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Iż **najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.**

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ALL / LBL i NHL: NCCN 2013, NCI 2013, PTOK 2011, DGHO 2012, PBCN 2011, Prescrire 2008, AHS 2013.

Rekomendacje NCCN 2013 i NCI 2013 wymieniają nelarabinę jako **jedną z opcji terapeutycznych** w leczeniu ALL / LBL. Nelarabina jest wymieniana jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej u pacjentów z ALL / LBL **po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię**. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania **nelarabiny** w skojarzeniu ze standardową chemioterapią.

Rekomendacja Prescrire wskazuje, iż dostępna jest niewielka liczba danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby. Dostępność jedynie 2 badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie istotnych

⁹ Klasyfikacja ICD-10 wg WHO 2008: Chłoniak z małych komórek B


wniosków dotyczących wpływu nelarabiny na czas przeżycia. Działania niebożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów.

Rekomendacje finansowe

Odnaleziono 3 **pozytywne** rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych we wskazaniach rejestracyjnych: HAS 2007, SMC 2008, AWSG 2009. 2 z nich wskazywały na efektywność kosztową przy ograniczeniu zastosowania nelarabiny jako leczenia pomostowego przed allogenicznym SCT. Rekomendacje wskazują, iż zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

W Polsce nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu jakim jest chemioterapia niestandardowa. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 12 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie nelarabiną wyniosła w roku 2012 - 8 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku – 3 wnioski. Łączny koszt finansowania nelarabiny w w/w populacji wyniósł 681 tys. zł w 2012r. oraz 442 tys. zł w do czerwca 2013r.



8. Piśmiennictwo

AHS 2013	Alberta Health Services – kwiecień 2013. Clinical Practice Guideline LYHE-002 version 8
Al-Ameri 2011	Al-Ameri, A.T. (2011): Hyper-CVAD plus nelarabine in the treatment of newly diagnosed patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (T-ALL/LL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Conference
AOTM-OT-0100	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej
AOTM-OT-431-28/2013	Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej
AWMSG 2009	All Wales Medicines Strategy Group - kwiecień 2009. Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma
Balcerska 2011	Anna Balcerska, Ewa Bień, <i>Wybrane nowotwory rzadko występujące</i> , Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r.
Belgia - refundacja	http://www.riziv.be/drug/nl/statistics-scientific-information/pharmanet/pharmaceutical-tables/pdf/2008/tables2008.pdf
Berg 2005	Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 3376-82.
Campo 2011	Campo E et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. <i>Blood</i> 2011. 117: 5019-5032
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atriance; aktualizacja 11/07/2013
Cohen 2006	Cohen MH, Johnson JR, Massie T, et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2006; 12: 5329-35.
Czechy - refundacja	http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0125216&tab=prices
Dakowicz 2011	Dakowicz, L.K.-R. (2011): The use of nelarabine as an effective drug in a 14-year-old patient with early combined relapse of T-ALL - A case report. <i>Acta Haematologica Polonica</i> , 42:721-724
DeAngelo 2007	DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. <i>Blood</i> 2007; 109: 5136-42.
DGHO 2010	http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/indolente-non-hodgkin-lymphome
DGHO 2012	http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie
Dunsmore 2012	Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. <i>J Clin Oncol</i> 2012;30:2753-9
EPAR - ATRIANCE	Scientific Discussion 2007; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf
Estey 2008	E. H. Estey · S. H. Faderl · H. M. Kantarjian. <i>Hematologic Malignancies: Acute Leukemias</i> . Springer Berlin Heidelberg New York 2008
Forcade 2013	Forcade E, Leguay (2013): Nelarabine for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Opportunity to Improve Survival. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , 19:1124-1126
Gollard 2013	Gollard RP, Selco S. Irreversible myelopathy associated with nelarabine in T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2013 Jul 1;31(19):e327-31
Gökbuğet 2011	High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. <i>Blood</i> . 2011 Sep 29;118(13):3504-11
Gökbuğet 2013	Gökbuğet N. How I treat older patients with ALL. <i>Blood</i> 2013, 122: 1366- 1375
Hartz 2013	Hartz B, Löbel U, Hagel C, Escherich G. Fatal neurological side-effects with necrosis of spinal cord following nelarabine treatment in a child with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Am J Hematol</i> . 2013 Dec;88(12):1096-7
HAS 2007	Haute Autorite de Sante 19 grudnia 2007 ATRIANCE 5 mg/ml, Solution for Infusion
Hołowiecki 2010	Hołowiecki J: Białaczki ostre. Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne w: Szczekliki A. <i>Choroby wewnętrzne</i> . Stan wiedzy na rok 2010; Medycyna Praktyczna Kraków; s. 1528-1533.
Hołowiecki 2011	Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5)

ICD WHO	Klasyfikacja ICD-10 wg WHO, wersja: 2010 http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96
informacja od eksperta – prof. Jędrzejczak	Informacja uzyskana od Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii.
Jain 2012	Jain,P.K. (2012): Phase II study of nelarabine with hyper-CVAD in patients with previously untreated T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and lymphoblastic lymphoma (LL). <i>Blood</i> , Conference
Jędrzejczak 2011	Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego
Kadia 2011	Kadia,T.G., V (2011): Phase I study of continuous-infusion nelarabine in patients with advanced lymphoid malignancies. <i>Blood</i> , Conference
Kawakami 2013	Kawakami M. Irreversible neurological defects in the lower extremities after haploidentical stem cell transplantation: possible association with nelarabine. <i>Am J Hematol.</i> 2013 Oct;88(10):853-7
Korespondencja	Zlecenie MZ, dane NFZ, informacje przekazane przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmę GlaxoSmithKline
Kowalczyk 2011	Ostra białaczka limfo blastyczna. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok
Krawczyk-Kuliś 2010	Krawczyk-Kuliś M. Kyrz-Krzemień S. Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2010, 41, Nr 3, str. 395–402
Kurtzberg 2005	Kurtzberg,J.E. (2005): Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 23:3396-3403.
LBI-HTA 2013	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. Marketing Authorisations under Exceptional Circumstances for Oncology Drugs. An analysis of approval and reimbursement decisions of four drugs. 2003
Le Jeune C. 2008	Assessment of actual benefits of new drugs by the Transparency Committee. J Fr Ophtalmol. 2008 Jan;31(1):90-3
Narayanan 2012	Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 81:94-102
NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia - wersja 2.2013
NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network. Waldenstrom's Macroglobulinemia / Lymphoblastic Lymphoma - wersja 2.2013
NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphomas - wersja 2.2013
NCI 2013	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
NCI 2013	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
NCI 2013	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)
NCI 2013	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)
Papayannidis 2010	Papayannidis C. Complete paraplegia after nelarabine treatment in a T-cell acute lymphoblastic leukemia adult patient. <i>Am. J. Hematol.</i> 85:608, 2010
Papayannidis 2011	Papayannidis,C.I., I (2011): Nelarabine is safe and effective in adult relapsed or refractory T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) and Lymphoblastic Lymphoma (T-LBL): The bologna experience. <i>Blood</i> , Conference
PBCN 2011	Pan Birmingham Cancer Network (NHS) 2011. Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults
Prescrire 2008	Rev Prescrire September 2008; 28 (299): 651-1/651-4. Nelarabine T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma: more evaluation needed
refundacja Grecja	http://www.sfee.gr/en/ReimbursementListEn
Robak 2013	Robak P, Robak T. Older and new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemias. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2013 Dec;39(8):851-61.
Seferyńska 2005	Seferyńska I., Biliński P., Warzocha K. Epidemiologia ostrych białaczek. <i>Acta Haematol Pol.</i> 2005; 36(3):269-281
SMC 2008	Scottish Medicines Consortium 07 marca 2008 Nelarabine, 5mg/ml solution for infusion (Atriance®) No. (454/08)
SRK ICD 2010	Klasyfikacja ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=97

we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5)

Szczekliak 2013	Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2013 r. , Wydawca: Medycyna Praktyczna
stanowisko eksperckie – [REDACTED]	Opinia w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia: nelarabina we wskazaniach: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (C91.0), chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym z małych komórek (C83.0), chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym limfoblastycznym (C83.5)
Szwajcaria - refundacja	http://www.kompendium.ch/prod/pnr/1074356/de
Walewski 2011	Pozostałe chłoniaki z dojrzałych bwdowych limfocytów B. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok
Warzocha 2011	Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarnicznych. Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 567-576
Warzocha 2011	Krzysztof Warzocha, Ewa Lech-Marańda, Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarnicznych. Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 567-576
WHO 2013	http://www.who.int/medicines/EC19uneditedReport.pdf
Winter 2010	Winter,S.S.D. (2010): Nelarabine may be safely incorporated into a phase III study for newly diagnosed t-lineage acute lymphoblastic leukemia: A report from the children's oncology group. <i>Blood</i> , Conference
Wróbel 2011	Wróbel G. Nieziarnicze chłoniaki złośliwe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok

9. Załączniki

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych

Tabela 22. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	"nelarabine" [Supplementary Concept] OR atriance OR arranon OR nelarabine OR nelarabine [MeSH]	93
2	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR acute lymphoblastic leukemia OR lymphoblastic lymphoma	32311
3	Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh] OR non-hodgkin lymphoma OR nonhodkin lymphoma OR lymphoma [mesh] OR lymphoma OR leukemia OR leukemia [mesh]	401846
4	#3 OR #2	401846
5	#4 AND #1	75

Tabela 23. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 05.12.2013 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	nelarabine/	412
2	acute lymphoblastic leukemia/ or leukemia/	66903
3	nonhodgkin lymphoma/	40854
4	"acute lymphoblastic leukemia".af.	34607
5	"non-Hodgkin's".af.	23870
6	2 or 3 or 4 or 5	116268
7	1 and 6	245
8	limit 7 to (human and embase)	229

Tabela 24. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 11.12.2013 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba
1	nelarabine or nelarabin or Atriance or Arranon	4