



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 96/2016 z dnia 4 kwietnia 2016 roku

w sprawie objęcia refundacją leku Evoltra (clofarabinum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Evoltra (clofarabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol.a 20 ml, kod EAN: 5909990710997, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:*

- *histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0);*
- *ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0).*

#### Uzasadnienie

*Brak jest przekonujących dowodów naukowych na skuteczność klofarabiny w obu przedmiotowych wskazaniach, ale dowody słabej jakości wskazują na efektywność leku zarówno w histiocytozie z komórek Langerhansa, jak też w leczeniu ratunkowym ostrej białaczki szpikowej u dzieci. Od czasu wydania poprzedniej opinii Rady Przejrzystości ukazał się opis przypadku o efektywnym leczeniu ratunkowym klofarabiną u niemowlęcia, u którego uzyskano całkowitą remisję.*

*W leczeniu ostrej białaczki szpikowej jedna z odnalezionych rekomendacji (międzynarodowy konsensus ekspertów) wymienia klofarabinę jako terapię ratunkową w leczeniu nawrotu białaczki opornej na leczenie po niepowodzeniu chemioterapii reindukującej u pacjentów pediatrycznych (Creutzig 2013).*

*Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – PTAC z 2012 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania klofarabiny stosowanej w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych.*



Odnaleziono też 2 opracowania rekomendacji opartych na przeglądzie systematycznym literatury dotyczącym leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa oraz ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia. Clofarabinum wymieniane jest jako jedna z substancji czynnych do stosowania w leczeniu u dzieci z histiocytozą z komórek Langerhansa, a także w leczeniu dzieci z ostrą białaczką szpikową z występującymi wznowami. Ponadto odnaleziono 2 artykuły przeglądowe będące przeglądem aktualnych i przyszłych kierunków leczenia ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia. Clofarabinum jest wymieniane jako substancja czynna mogąca znaleźć zastosowanie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dzieci, ale także i u dorosłych. Podkreślane jest również, że trwają badania kliniczne w zakresie wykorzystania clofarabinum w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

W badaniu Shukla 2014 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych schematem TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina) ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 69%, 63% uzyskało całkowitą remisję, a spośród pacjentów którzy uzyskali remisję (n=11) 82% przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych. W badaniu Cooper 2014 gdzie oceniono klofarabinę stosowaną w skojarzeniu z cytarabiną całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 46%, remisję choroby odnotowano u 34% pacjentów, stabilizację choroby zaobserwowano u 30%, a progresję u 23% analizowanych pacjentów. Nie odnotowano zgonów wśród pacjentów z AML w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia.

Działania niepożądane występują u 98% pacjentów pediatrycznych (Cooper 2014, Shukla 2014, Jeha 2009). Najczęściej są to: neutropenia z gorączką, zakażenia pasożytnicze, zaburzenia funkcjonowania wątroby (podwyższone ALT i AST) hiperbilirubinemia, tachykardia, niedociśnienie, nudności, wymioty gorączka.

Produkty zawierające clofarabinum są obecnie finansowane w ramach katalogu chemioterapii. Clofarabinum we wnioskowanych wskazaniu pozarejestracyjnym (załącznik C.66.b) jest dostępna bezpłatnie dla pacjenta. Wysokość kwoty limitu finansowania w grupie limitowej 1111.0, Klofarabina wynosi: 9 667,73 zł. Łączne wydatki NFZ w 2015 r. (styczeń-listopad) na produkt leczniczy zawierający clofarabinum wynosiły w Polsce ok. 0,84 mln zł. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. w załączniku C znajduje się 1 preparat zawierający clofarabinum refundowany m.in w ICD-10: D76.0 histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia, ICD-10: C92.0 ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano

*pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej.*

#### **Przedmiot zlecenia**

*Zlecenie Ministra Zdrowia , zawarte w piśmie PLA.4600.205.2016.1.ISU z dnia 23.03.2016r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku Evoltra (clofarabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 20 ml, kod EAN: 5909990710997, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: 1) histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej - w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0), 2) ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0).*

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr BOR.434.7.2016 „Evoltra (clofarabinum), we wskazaniach: D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w III linii leczenia; C92.0 Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej.” Data ukończenia kwiecień 2016 r.