



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Klofarabina
we wskazaniach innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr OT.4221.4.2022

Data ukończenia: 26 stycznia 2022 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	6
3.2. Ostra białaczka szpikowa	6
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.3. Ograniczenia analizy klinicznej	6
4. Źródła.....	7
5. Załączniki.....	8
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	8
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	8

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.7.2019, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 59/2019 z dnia 5 marca 2019 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej klofarabina we wskazaniach innych niż ujęte 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).

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.01.2022 r., przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raportach AOTMiT z 2016 i 2019 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*,
- europejskie i/lub międzynarodowe: *NCI – National Cancer Institute*, *NCCN – National Comprehensive Cancer Network*, *ESMO - European Society For Medical Oncology*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego tematu, tj. zastosowaniu klofarabiny, we wskazaniach: Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w III linii leczenia; 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.

Analitycy Agencji zidentyfikowali aktualizację wytycznych NCCN (z 2021 r.) z zakresu leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa (opisano w poniższej tabeli). Ponadto zidentyfikowano również aktualizację (z 2021 r.) wytycznych organizacji NCI z 2016 r. (opisane w raporcie BOR.434.7.2016), które jednak nie odnoszą się do analizowanego leku.

Tabela 1. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych

Organizacja	Zakres wytycznych	Zalecenia
ICD-10: D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia		
NCCN 2021	Leczenie histiocytozy z komórek Langerhansa	Clofarabinum może być zastosowane jako jedna z terapii w leczeniu postaci wieloukładowej lub w przypadku postaci płucnej histiocytozy z komórek Langerhansa, niezależnie od mutacji genów.

Ponadto odnaleziono publikację z 2021 r. wydaną przez NCCN oraz publikację z 2020 r. wydaną przez ESMO, dotyczące postępowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających klofarabinę w leczeniu histiocytozy z komórek Langerhansa niesklasyfikowanej gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.01.2022 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 12.02.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.7.2019. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Populacja: pacjenci z histiocytozą z komórek Langerhansa niesklasyfikowaną gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0);

Interwencja: schematy leczenia zawierające klofarabinę;

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klofarabiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, które ukazały się po 12.02.2019 r.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) lub wysokiej jakości badań pierwotnych dotyczących stosowania klofarabiny we wskazaniu histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH).

Do analizy włączono jednak następujące badanie:

Irie 2021 – opis 2 przypadków pacjentów (chłopiec w wieku 3 lat z wielonarządową LCH – liczne zmiany skórne oraz zmiany w obrębie czaszki oraz chłopiec w wieku 2 lat, u którego początkowo wystąpiła LCH jednoukładowa (w wieku 6 miesięcy), a następnie rozwinęła się LCH wieloukładowa (w wieku 1 roku).

- Trzyletni chłopiec (pacjent 1) otrzymał 23 cykle leczenia klofarabiną w monoterapii w dawce 25 mg/m² dziennie przez 5 dni (w ramach IV linii leczenia). W I linii chłopiec był leczony prednizolonem (PSL), winkrystyną (VCR) i cytarabiną (Ara-C). W wyniku terapii uzyskano >50% zmniejszenie guza po leczeniu trwającym 6 tygodni. Podczas późniejszej terapii podtrzymującej nastąpiła wznowa z nowym guzem w obrębie czaszki. Zastosowano kombinację PSL, cyklofosfamidu (CPM), VCR i doksorubicyny (DOX), co nie zmniejszyło wielkości guza. W ramach III linii leczenia zastosowano 2-chlorodeoksyadenozynę (2-CdA) w monoterapii, co również nie przyniosło efektu (guz nadal się powiększał).
- Dwuletni chłopiec (pacjent 2) otrzymał 4 cykle klofarabiny w dawce 25 mg/m² (analogicznie do drugiego dziecka włączonego do badania) w ramach III linii leczenia. W I linii leczenia otrzymał kombinację PSL, VCT i Ara-C. Podczas tej terapii występowała nawracająca gorączka oraz zmiany skórne. Podczas badania FDG-PET (ang. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) zaobserwowano występujące stany zapalne grasicy i śledziony. Następnie wdrożono leczenie PSL, CPM, VCR i DOX, które nie zahamowało występowania objawów zapalnych. Pacjent wymagał ciągłego leczenia PSL w dawce >2 mg/kg/dzień (na początku leczenia, w trakcie zmniejszano dawkę do 1 mg/kg/dzień), z którego zrezygnowano po zakończeniu leczenia klofarabiną.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Irie 2021

Wielkość guza u pacjenta 1 zmniejszyła się już po 2 cyklach leczenia klofarabiną w monoterapii. Po 12 cyklach uzyskano pełną odpowiedź na leczenie (definiowaną jako remisję choroby). Podczas okresu obserwacji choroba nawracała dwukrotnie, w odstępach 10 i 20 miesięcy, jednak ponownie uzyskano odpowiedź na

leczenie, odpowiednio po 6 i 5 cyklach klofarabiny w monoterapii. Przez 2 lata pacjent nie prezentował objawów choroby. U pacjenta wystąpiła ciężka neutropenia, anemia i małopłytkowość, które ustąpiły w wyniku podjętych działań (podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów, przetoczenie koncentratu płytek krwi i koncentratu krwinek czerwonych).

U pacjenta 2 remisja choroby nastąpiła po 4 cyklach leczenia klofarabiną. Przez ponad 3 lata pacjent nie prezentował objawów choroby.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Irie 2021

Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem klofarabiny, poza mielosupresją o charakterze przejściowym.

3.2. Ostra białaczka szpikowa

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających klofarabinę w leczeniu ostrej białaczki szpikowej - 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). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.01.2022 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 12.02.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.7.2019. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Populacja: pacjenci z ostrą białaczką szpikową - dzieci i młodzież do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz dzieci i młodzież do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0)

Interwencja: schematy leczenia zawierające klofarabinę;

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klofarabiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, które ukazały się po 12.02.2019 r.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria wyszukiwania.

3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono badań dotyczących 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 dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej. Natomiast badanie obejmujące pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa jest niskiej jakości (opis przypadków).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Irie 2021 Irie M, Nakano T, Katayama S, et al. (2021). Clofarabine monotherapy in two patients with refractory Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021 Nov 1:e1579. doi: 10.1002/cnr2.1579.

Rekomendacje kliniczne

NCCN 2021 National Comprehensive Cancer Network. Histiocytic Neoplasm. Version 2.2021. Pozyskano z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/histiocytic_neoplasms.pdf

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline - ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży (data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2022 r.)

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search ((((((AML[Title/Abstract] OR ANLL[Title/Abstract]))) OR (((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Leukemia, Myeloid, Acute) OR (((acut*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND leukemi*[Title/Abstract]))) AND (((("clofarabine"[Supplementary Concept]) OR clofarabine) OR (((Cl-F-ara-A or Clolar or Evoltra or Clofarex)))))) OR (((2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine)))))) Filters: Publication date from 2019/02/12 Child: birth-18 years	5