



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Interferon alfa-2a
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

Raport nr: OT.4321.24.2019

Data ukończenia: 19.04.2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Guzy złośliwe z komórek tłuszcznych	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	8
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.15.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2016 z dn. 18.07.2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne *interferonum alfa-2a* we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10: C96.2).

Źródło: SRP 202/2016, raport OT.434.15.2016

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

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzedniego raportu Agencji nr OT.434.15.2016, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono w dniach 18-19.04.2019 r. wyszukiwanie wytycznych klinicznych opublikowanych w 2016 r. oraz po 2016 r. w celu odnalezienia aktualnych publikacji dotyczących leczenia guzów złośliwych z komórek tucznych.

Przeszukano następujące źródła:

- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/Guidelines>),
- *National Comprehensive Cancer Network* (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site),
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>),
- *The National Institute for Health and Care Excellence* (<http://www.nice.org.uk/guidance>),
- *American Society of Clinical Oncology* (<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/hematologic-malignancies>),
- *National Health and Medical Research Council* (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>),
- *National Guideline Clearinghouse* (<http://www.guideline.gov/>),
- *New Zealand Guidelines Group* (http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26),
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>),
- *Agency for Health Research and Quality* (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>),
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be>),
- *GIN* (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>),
- *Trip DataBase* (www.tripdatabase.com),
- *Medycyna Praktyczna*,
- *Termedia*,
- *Medline via Pubmed*,
- *Embase via Ovid*.

Należy mieć na uwadze, że klasyfikacja ocenianej jednostki chorobowej wg kodu ICD-10: C96.2 wskazuje, iż przedmiotem oceny winny być:

Guzy złośliwe z komórek tucznych

Złośliwa:

- mastocytoma
- mastocytoza

Mięsak z komórek tucznych

Z wykluczeniem: białaczki z komórek tucznych (C94.3) i mastocytozy (skórnej) (Q82.2).

Źródło: https://csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (dostęp: 19.04.2019 r.)

W związku z powyższym zdecydowano o wykluczeniu z niniejszego opracowania wytycznych odnoszących się do mastocytozy skórnej i o włączaniu wytycznych odnoszących się do mięsaków z komórek tucznych, mastocytozy układowej złośliwej, o agresywnym przebiegu lub gdy wytyczne nie precyzowały o jaki typ/postać/rodzaj/przebieg mastocytozy układowej chodzi.

Odnaleziono 4 nowe wytyczne:

- amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* z 2018 r. (NCCN 2018) dotyczące leczenia mastocytozy układowej,
- wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 r. (PTD 2018) dotyczące leczenia mastocytozy skórnej (wykluczono je z niniejszego opracowania),
- wytyczne *Pardanani 2017* dotyczące leczenia mastocytozy układowej u osób dorosłych,
- wytyczne *Valent 2017* dotyczące leczenia mastocytozy, w tym układowej.

Ponadto zdecydowano o przedstawieniu wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 r. (PTOK 2013) dotyczących leczenia mastocytozy, mimo, iż zostały już opisane w poprzednim raporcie, z tego powodu, iż ich autorem jest duże polskie towarzystwo naukowe i nie ma żadnych nowszych polskich wytycznych.

Włączone do niniejszego opracowania 4 wytyczne kliniczne (NCCN 2018, *Pardanani 2017*, *Valent 2017* i PTOK 2013) dotyczące leczenia mastocytozy układowej odnoszą się do możliwości zastosowania interferonu alfa, ale żadne z wytycznych nie doprecyzowują, że ma być to interferon alfa-2a.

Wytyczne NCCN 2018 na grafach prezentujących rekomendowane postępowania nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości zastosowania interferonu alfa-2a, a jedynie do stosowania interferonu alfa-2b oraz pegylowanych interferonów alfa-2a i alfa-2b. Interferon alfa (bez dalszego doprecyzowania) jest zalecany bezpośrednio kobietom w ciąży. W dalszej, tekstowej części wytycznych, wskazano jednak, że zarówno standardowe, jak i pegylowane interferony alfa mogą być stosowane w leczeniu mastocytozy układowej.

Wytyczne *Pardanani 2017* wskazują na możliwość leczenia interferonem alfa wszystkich postaci mastocytozy układowej u osób dorosłych (w tym postaci agresywnej i indolentnej). W dokumencie wskazano, że leczenie interferonem-alfa trwa do czasu uzyskiwania odpowiedzi lub pojawienia się działań niepożądanych.

Wytyczne *Valent 2017* wskazują na możliwość zastosowania interferonu alfa osób z agresywną mastocytozą układową, z wolnym tempem progresji oraz u chorych z zajęciem wątroby (w tym z nawracającym wodobrzuszem).

Polskie wytyczne PTOK 2013 wskazują na skuteczność terapii interferonem alfa u części chorych z tłącą się (ang. *smouldering*) mastocytozą układową oraz powoli postępującą agresywną mastocytozą układową przy jednoczesnym braku skuteczności w chorobie charakteryzującej się szybką progresją (agresywną mastocytozą układową lub białaczką z komórek tucznych).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Autor (publikacja rok)	Rekomendacja
<p><i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN 2018)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia różnych postaci mastocytozy układowej.</p> <p>W leczeniu <u>agresywnej mastocytozy układowej</u> wytyczne zalecają leczenie pacjenta w wyspecjalizowanym ośrodku, konsultację z pacjentem z uwzględnieniem objawów przedmiotowych i podmiotowych, unikanie czynników wyzwalających aktywację mastocytów i zapewnienie adrenaliny celem zapobieżenia anafilaksji.</p> <p>W postępowaniu farmakologicznym wytyczne zalecają udział pacjenta w badaniu klinicznym lub midostaurynę lub kładrybinę lub imatynib (określone przypadki) lub zastosowanie interferonów (interferon alfa-2b, pegylowany interferon alfa-2a lub 2b) ± prednizon lub allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.</p> <p>Wytyczne wskazują, że pegylowany interferon-alfa może być bardziej odpowiedni dla osób z powoli postępującą chorobą, gdy nie ma konieczności zastosowania szybkiego leczenia cytoredukcyjnego.</p> <p>W leczeniu <u>agresywnej mastocytozy układowej z nowotworem hematologicznym</u> w postępowaniu farmakologicznym wytyczne zalecają udział pacjenta w badaniu klinicznym lub midostaurynę lub kładrybinę lub imatynib (określone przypadki) lub zastosowanie interferonów (interferon alfa-2b, pegylowany interferon alfa-2a lub alfa-2b) ± prednizon lub allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.</p> <p>W leczeniu <u>objawowej indolentnej lub tłającej się (ang. <i>smouldering</i>) mastocytozy układowej</u> wytyczne zalecają udział pacjenta w badaniu klinicznym, zarządzanie objawami aktywacji mastocytów i podaż kładrybiny i pegylowany interferon-alfa ale tylko u osób z zaawansowaną postacią choroby. Leki te mogą być też przydatne u osób z ciężkimi, nawracającymi objawami lub chorobą dotykającą kości, która nie odpowiada na inne terapie lub bisfosfoniany.</p> <p><u>Wytyczne wymieniają możliwość zastosowania interferon-alfa w czasie ciąży w ciężkich przypadkach mastocytozy układowej</u> opornej na standardową terapię.</p> <p>Wytyczne odnosząc się do metod terapii cytoredukcyjnej wskazują, że standardowe i pegylowane interferony alfa (z lub bez prednizonu) pozwalają na uzyskanie odpowiedzi we wszystkich typach mastocytozy układowej, jednak z powodu ich cytostatycznego mechanizmu działania, uzyskanie odpowiedzi na leczenie może zająć więcej czasu i mogą być one bardziej wskazane dla pacjentów z powoli postępującą chorobą, gdzie nie ma potrzeby zastosowania szybkiego leczenia cytoredukcyjnego.</p> <p>Interferon alfa indukuje znaczącą redukcję metabolitów aktywacji mastocytów w osoczu i moczu, redukuje objawy związane z uwalnianiem mediatorów stanu zapalnego z mastocytów, zmniejsza objawy skórne, zmniejsza objawy kościopochodne i poprawia stan szpiku kostnego oraz zmniejsza stan zapalny (ang. <i>C-findings</i>).</p> <p><u>Komentarz analityka Agencji:</u> wytyczne NCCN 2018 na grafach prezentujących rekomendowane postępowania nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości zastosowania interferonu alfa-2a, a jedynie do stosowania interferonu alfa-2b oraz pegylowanych interferonów alfa-2a i alfa-2b. Interferon alfa (bez</p>

Autor (publikacja rok)	Rekomendacja
	<p>dalszego doprecyzowania) jest zalecany bezpośrednio kobietom w ciąży. W dalszej, tekstowej części wytycznych, wskazano jednak, że zarówno standardowe, jak i pegylowane interferony alfa mogą być stosowane w leczeniu mastocytozy układowej.</p> <p>Siła rekomendacji: b.d. Poziom dowodów: b.d.</p>
Pardanani 2017	<p>Wytyczne dotyczą leczenia mastocytozy układowej u osób dorosłych.</p> <p>W dokumencie opisano aktualnie stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu mastocytozy układowej (stosuje się różne metody - od obserwacji po terapię cytoredukcyjną), jednak głównie stosowane jest leczenie paliatywne.</p> <p>Odnosnie do zastosowania interferonów alfa, w dokumencie stwierdzono, że są one stosowane <u>we wszystkich postaciach mastocytozy układowej</u>, a ich zastosowanie poprawia objawy dermatologiczne, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe i ogólne, związane z uwalnianiem histaminy. Interferony-alfa zmniejszają też objawy kościopochodne (zwiększają gęstość kości). Dawka początkowa: 1-3 mln j 3xtyg. podskórnie, a następnie eskalacja dawki do 3-5 mln j 3-5xtyg. Do interferonu-alfa dodawany jest prednizon celem poprawy tolerancji i zwiększenia odpowiedzi (po 2-3 mies. odstawia się prednizon). Leczenie interferonem-alfa trwa do czasu uzyskiwania odpowiedzi lub pojawienia się działań niepożądanych.</p> <p>W leczeniu <u>indolentnej mastocytozy układowej</u> wytyczne wymieniają możliwość zastosowania interferonu-alfa w IV linii terapii nawracającej hipotensji oraz w II linii terapii w przypadkach osteoporozy.</p> <p>Wytyczne wskazują też na możliwość zastosowania interferonu-alfa ± prednizon w przypadkach <u>agresywnej mastocytozy układowej</u>.</p> <p>Siła rekomendacji: b.d. Poziom dowodów: b.d.</p>
Valent 2017	<p>Wytyczne dotyczą leczenia mastocytozy układowej.</p> <p>W I linii leczenia zaawansowanej systemowej mastocytozy wytyczne zalecają rozważenie wielu czynników rokowniczych (m.in. stanu pacjenta, choroby współistniejące, tempo progresji choroby itd.).</p> <p>W podgrupie osób z <u>agresywną mastocytozą układową, z wolnym tempem progresji oraz u osób z zajęciem wątroby (w tym z nawracającym wodobrzuszem)</u> wytyczne zalecają podaż prednizonu i interferonu-alfa. Zależnie od sytuacji możliwe jest zastosowanie kladrybiny i midostauryny, polichemioterapii, przeszczepienia szpiku kostnego. W dokumencie wspomniano też o badaniach nad zastosowaniem brentuksymabu vedotin u pacjentów z zaawansowaną systemową mastocytozą.</p> <p>Siła rekomendacji: b.d. Poziom dowodów: b.d.</p>
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia mastocytozy, w tym mastocytozy układowej.</p> <p>Interferon α jest zalecany w leczeniu cytoredukcyjnym u chorych na mastocytozę układową. Wytyczne wskazują na skuteczność leku u części chorych z <u>tłącą się (ang. smouldering) mastocytozą układową</u> oraz powoli postępującą agresywną mastocytozą układową, włączając większe odpowiedzi kliniczne.</p> <p>Z kolei u chorych z <u>agresywną mastocytozą układową lub białaczką z komórek tucznych z cechami szybkiej progresji</u> PTOK wskazuje na przeważnie brak odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Siła rekomendacji: b.d. Poziom dowodów: b.d.</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Guzy złośliwe z komórek tucznych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających interferon alfa-2a w leczeniu guzów złośliwych z komórek tucznych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.04.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase via Ovid i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.423.15.2016. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2. *Strategia wyszukiwania informacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z guzami złośliwymi z komórek tucznych, w tym z mastocytozą układową.

Interwencja: interferon alfa-2a.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interferonu alfa-2a w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy badań eksperymentalnych, obserwacyjnych i opisowych oraz badania eksperymentalne, obserwacyjne i opisowe.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji. Wykluczano doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania kwalifikującego się do włączenia do niniejszego opracowania. Zatem aktualne pozostają wnioski odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interferonu alfa-2a w leczeniu guzów złośliwych z komórek tucznych przedstawione w raporcie OT.423.15.2016.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono opis i wyniki badania *Lim 2009*, opisanego w poprzednim raporcie.

Lim 2009

Odnaleziono jedną publikację (*Lim 2009*), stanowiącą analizę retrospektywną, w której oceniano skuteczność interferonu α (**nie sprecyzowano, czy stosowano interferon α -2a czy 2b**) w populacji pacjentów z mastocytozą układową, w tym z agresywną postacią choroby. Do grupy otrzymującej interferon α z/bez prednizonu włączono 14 pacjentów (w ostatecznej analizie zestawiono dane dla 10 pacjentów, obserwacja >1 mies.) z agresywną postacią mastocytozy układowej (poza interferonem oceniano również skuteczność hydroksymocznika, n=1, imatynibu, n=4, 2-chlorodeoksyadenozyny, n=2). Dawka interferonu wahała się od 0,5 miliona jednostek / dzień do 10 milionów jednostek / 3 x dziennie.

W publikacji przedstawiono dane w podziale na subpopulacje dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie interferonem w grupie pacjentów z agresywną postacią mastocytozy układowej wyniósł 60% i był najwyższy ze wszystkich ocenianych w analizie interwencji (hydroksymocznik (0/1; 0%), imatynib (2/4; 50%), 2-chlorodeoksyadenozyna (1/2; 50%)).

W publikacji *Lim 2009* do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: zmęczenie, depresję oraz trombocytopenię.

Źródło: OT.423.15.2016

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Roferon-A, informacje o bezpieczeństwie na podstawie odnalezionych badań w poprzednich raportach Agencji oraz komunikaty bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono opis i wyniki badania *Verstovsek 2008*, opisanego w poprzednim raporcie Agencji.

W badaniu *Verstovsek 2008* raportowano następujące zdarzenia niepożądane o 3 stopniu ciężkości (% populacji, dane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania niezależnie od wskazania, n = 67): wodobrzusze (1,5); migotanie przedsionków (1,5); duszności (4,5); zmęczenie (4,5); bóle głowy (7,5); krwotoki (1,5); hiperurykemia (1,5); nudności/wymioty (4,5); ból (4,5), palpacje (1,5); zaburzenia poziomu płytek krwi (9,0); wysięk z opłucnej (10,4).

W publikacji *Purtill 2008* u pacjenta z agresywną postacią mastocytozy układowej zaobserwowano następujące późne (co najmniej 2 tygodnie po pierwszej dawce leku) zdarzenia niepożądane: gorączka neutropeniczna (3 stopień ciężkości), ból kości (2 stopień ciężkości), biegunka (2 stopień ciężkości).

W początkowym okresie stosowania interferonu α często obserwuje się zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle mięśni, głowy i stawów, zmęczenie i brak łaknienia), które zależą od dawki leku i zmniejszają się w trakcie terapii (tachyfilaksja). Obserwuje się również granulocytopenię, trombocytopenię i niedokrwistość ustępujące po zakończeniu leczenia. Stosowanie w większych dawkach powoduje zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), układu nerwowego (zawroty głowy, upośledzenie sprawności umysłowej, obniżenie nastroju, drgawki, śpiączka, objawy uszkodzenia nerwów obwodowych), układu krążenia (hipotonia, zaburzenia rytmu serca) w trakcie leczenia mogą pojawić się wykwity skórne, świąd, wypadanie włosów oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia; często obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wzrost stężenia bilirubiny, niewielki białkomocz, obniżenie stężenia lipoprotein, rzadziej stwierdza się zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi (*Podlewski 2010*).

Źródło: OT.423.15.2016

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Roferon-A

Podane poniżej dane o działaniach niepożądanych oparte są na informacjach uzyskanych z leczenia pacjentów chorych na różne typy nowotworów, u których w wielu przypadkach występowała oporność na zastosowane uprzednio leczenie i będących w zaawansowanym stadium choroby, pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B oraz pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

U około dwóch trzecich pacjentów chorych na nowotwory występował jadłowstręt, a u połowy nudności. Zaburzenia ze strony układu krążenia i oddechowego obserwowano u około jednej piątej pacjentów z chorobami nowotworowymi i obejmowały one przemijające spadki ciśnienia tętniczego, nadciśnienie tętnicze, obrzęk, sinicę, zaburzenia rytmu serca, uczucie kołatania serca oraz ból w klatce piersiowej. Większość pacjentów z nowotworami otrzymywała dawki produktu znacznie większe niż obecnie zalecane, co mogło być przyczyną częstszych i bardziej nasilonych działań niepożądanych w tej grupie pacjentów w porównaniu z chorymi na zapalenie wątroby typu B, u których działania niepożądane były zazwyczaj przemijające i pacjenci wracali do stanu sprzed leczenia w ciągu jednego do dwóch tygodni po zakończeniu terapii. Zaburzenia ze strony układu krążenia u chorych na zapalenie wątroby typu B obserwowano bardzo rzadko. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B zmiany w aktywności aminotransferaz zazwyczaj świadczyły o rozpoczynającej się poprawie stanu klinicznego.

U większości pacjentów występowały objawy grypopodobne, takie jak zmęczenie, gorączka, dreszcze, zmniejszenie apetytu, bóle mięśniowe, bóle głowy, bóle stawów oraz obfite pocenie. Tego typu nasilone działania niepożądane zazwyczaj zmniejszają się lub ustępują po podaniu paracetamolu oraz zmniejsza się ich nasilenie w trakcie dalszego leczenia w przypadku utrzymania dotychczasowej dawki produktu lub po jej modyfikacji, chociaż kontynuowanie leczenia może prowadzić do letargu, uczucia osłabienia i zmęczenia.

Źródło: ChPL Roferon-A 3 mln j, ChPL Roferon-A 6 mln j, ChPL Roferon-A 9 mln j

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

Dnia 18.04.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów, niż te wymienione w raporcie Agencji OT.423.15.2016.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach wyszukiwania aktualizującego Agencji, nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W ramach wcześniejszego opracowania Agencji (OT.423.15.2016) odnaleziono jedną publikację (*Lim 2009*), stanowiącą analizę retrospektywną, w której oceniano skuteczność interferonu α (nie sprecyzowano, czy stosowano interferon α -2a czy 2b) w populacji pacjentów z mastocytozą układową, w tym z agresywną postacią choroby. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie interferonem w grupie pacjentów z agresywną postacią mastocytozy układowej wyniósł 60% i był najwyższy ze wszystkich ocenianych w analizie interwencji (hydroksymocznik (0/1; 0%), imatynib (2/4; 50%), 2-chlorodeoksyadenozyna (1/2; 50%).

W publikacji *Lim 2009* do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: zmęczenie, depresję oraz trombocytopenię.

W ChPL Roferon-A zamieszczono informacje odnośnie najczęściej raportowanych działań niepożądanych. U około dwóch trzecich pacjentów chorych na nowotwory występował jadłowstręt, a u połowy nudności. Zaburzenia ze strony układu krążenia i oddechowego obserwowano u około jednej piątej pacjentów z chorobami nowotworowymi i obejmowały one przemijające spadki ciśnienia tętniczego, nadciśnienie tętnicze, obrzęk, sinicę, zaburzenia rytmu serca, uczucie kołatania serca oraz ból w klatce piersiowej. Większość pacjentów z nowotworami otrzymywała dawki produktu znacznie większe niż obecnie zalecane, co mogło być przyczyną częstszych i bardziej nasilonych działań niepożądanych w tej grupie pacjentów w porównaniu z chorymi na zapalenie wątroby typu B, u których działania niepożądane były zazwyczaj przemijające i pacjenci wracali do stanu sprzed leczenia w ciągu jednego do dwóch tygodni po zakończeniu terapii. Zaburzenia ze strony układu krążenia u chorych na zapalenie wątroby typu B obserwowano bardzo rzadko. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B zmiany w aktywności aminotransferaz zazwyczaj świadczyły o rozpoczynającej się poprawie stanu klinicznego.

4. Źródła

ChPL Roferon-A 3 mln j	Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-A, 3 mln j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Roferon-A 6 mln j	Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-A, 6 mln j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Roferon-A 9 mln j	Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-A, 9 mln j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
NCCN 2018	Gotlib J et al.: Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, J Natl Compr Canc Netw. 2018 Dec;16(12):1500-1537.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r
Pardanani 2017	Pardanani A: Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management, Am. J. Hematol. 91:1147–1159, 2016.
PTD 2018	Lang M et al.: Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 358–383
PTOK 2013	Lewandowski K: Mastocytoza. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2013 r.
Raport nr OT.434.15.2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Roferon-a (Interferon α -2a) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10: C96.2). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr OT.434.15.2016. Data ukończenia: lipiec 2016.
SRP 202/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2016 z dnia 18 lipca 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną interferonum alfa-2a, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Valent 2017	Valent P et al.: Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future, Cancer Res. 2017 Mar 15;77(6):1261-1270. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234. Epub 2017 Mar 2.
https://csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (dostęp: 19.04.2019 r.)	

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu na podst. Obwieszczenia MZ z 27.02.2019 r.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie zał. zaw. zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10#	PO	WDŚ
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego oraz												
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	059099904 65118	<1><2><3>2016-07-01/<4>2018-09-01	3 lata	1024.2, Interferonu m alfa recombinatu m 2a	44,60	46,83	46,83	<1>B.2.; <2>B.1. <3>C.33.a.; <4>C.33.b.	bezpłatny	0
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	059099904 65316	<1><2><3>2016-07-01/<4>2018-09-01			89,21	93,67	93,67			
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	059099904 65415	<1><2><3>2016-07-01/<4>2018-09-01			133,81	140,50	140,50			

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

#B.1. – Program lekowy: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)

#B.2. – Program lekowy: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)

#C.33.a Zakres wskazań objętych refundacją wg kodów ICD-10: C64 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI, Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ; C84.0 ZIARNINIAK GRZYBIASTY; C84.1 CHOROBA SEZARY' EGO; C84.2 CHŁONIAK STREFY T; C84.3 CHŁONIAK LIMFOEPITELIOIDALNY; C84.4 OBWODOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK T; C84.5 INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI T; C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH; C85.0 MIĘSAK LIM FATYCZNY; C85.1 CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY; C85.7 INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO; C85.9 CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY; C91.4 BIAŁACZKA WŁOCHATOKOMÓRKOWA (HAIRY-CELL); D18 NACZYNIANKI KRWIONOŚNE I NACZYNIANKI CHŁONNE JAKIEGOKOLWIEK UMIEJSCOWIENIA; D18.0 NACZYNIANKI KRWIONOŚNE JAKIEGOKOLWIEK UMIEJSCOWIENIA; D18.1 NACZYNIANKI CHŁONNE JAKIEGOKOLWIEK UMIEJSCOWIENIA; D45 CZERWIENICA PRAWDZIWA; D47.1 PRZEWLEKŁA CHOROBA UKŁADU WYTWÓRCZEGO SZPIKU; D75.2 NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA;

#C.33.b Zakres wskazań objętych refundacją wg kodów ICD-10: C96.2 GUZY ZŁOŚLIWE Z KOMÓREK TUCZNYCH

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp systemic mastocytosis/	2442
2	systemic mastocytosis.af.	2940
3	Mast-Cell Sarcoma.af.	71
4	Mast Cell Sarcoma.af.	71
5	Malignant mast cell tumour.af.	1
6	Malignant mast cell tumor.af.	3
7	Aggressive systemic mastocytosis.af.	190
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2978
9	exp alpha2a interferon/	5405
10	(alpha 2 a interferon or alpha 2a interferon or alpha2a interferon or interferon alfa 2a or interferon alpha 2a or interferon alpha2a or ro 22 8181 or ro 228181 or ro228181).af.	9669
11	9 or 10	9669
12	8 and 11	13

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 17.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search (((("Interferon alpha-2"[Mesh]) OR (Interferon alpha 2 OR Interferon-alpha 2 OR Interferon alpha-A OR Interferon alpha A OR IFN-alpha 2 OR IFN-alpha-2 OR Interferon alfa-2a OR Interferon alfa 2a OR Roferon-A OR Roferon A OR RoferonA))) AND (((("Mast-Cell Sarcoma"[Mesh]) OR (Mast Cell Sarcoma OR Mastocytoma, Malignant OR Malignant Mastocytoma OR Malignant Mastocytomas OR Mastocytomas, Malignant OR Sarcoma, Mast-Cell OR Mast-Cell Sarcomas OR Sarcoma, Mast Cell OR Sarcomas, Mast-Cell)) OR "Mastocytosis, Systemic"[Mesh]) OR (Systemic Mastocytoses OR Systemic Mastocytosis OR Systemic Mast Cell Disease OR Systemic Mast-Cell Diseases)) OR (mast cell tumour or mast-cell tumour or mast cell tumor or mast-cell tumor))	28
#14	Search ("Interferon alpha-2"[Mesh]) OR (Interferon alpha 2 OR Interferon-alpha 2 OR Interferon alpha-A OR Interferon alpha A OR IFN-alpha 2 OR IFN-alpha-2 OR Interferon alfa-2a OR Interferon alfa 2a OR Roferon-A OR Roferon A OR RoferonA)	13259
#13	Search Interferon alpha 2 OR Interferon-alpha 2 OR Interferon alpha-A OR Interferon alpha A OR IFN-alpha 2 OR IFN-alpha-2 OR Interferon alfa-2a OR Interferon alfa 2a OR Roferon-A OR Roferon A OR RoferonA	13259
#12	Search "Interferon alpha-2"[Mesh]	10314
#9	Search (((("Mast-Cell Sarcoma"[Mesh]) OR (Mast Cell Sarcoma OR Mastocytoma, Malignant OR Malignant Mastocytoma OR Malignant Mastocytomas OR Mastocytomas, Malignant OR Sarcoma, Mast-Cell OR Mast-Cell Sarcomas OR Sarcoma, Mast Cell OR Sarcomas, Mast-Cell)) OR "Mastocytosis, Systemic"[Mesh]) OR (Systemic Mastocytoses OR Systemic Mastocytosis OR Systemic Mast Cell Disease OR Systemic Mast-Cell Diseases)) OR (mast cell tumour or mast-cell tumour or mast cell tumor or mast-cell tumor)	12588
#8	Search mast cell tumour or mast-cell tumour or mast cell tumor or mast-cell tumor	10990
#6	Search Systemic Mastocytoses OR Systemic Mastocytosis OR Systemic Mast Cell Disease OR Systemic Mast-Cell Diseases	2973

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	Search "Mastocytosis, Systemic"[Mesh]	946
#3	Search Mast Cell Sarcoma OR Mastocytoma, Malignant OR Malignant Mastocytoma OR Malignant Mastocytomas OR Mastocytomas, Malignant OR Sarcoma, Mast-Cell OR Mast-Cell Sarcomas OR Sarcoma, Mast Cell OR Sarcomas, Mast-Cell	2333
#2	Search "Mast-Cell Sarcoma"[Mesh]	2067

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 17.04.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mast-Cell Sarcoma] explode all trees	0
#2	Sarcomas, Mast-Cell OR Malignant Mastocytomas OR Mast Cell Sarcoma OR Mastocytomas, Malignant OR Malignant Mastocytoma OR Sarcoma, Mast-Cell OR Mastocytoma, Malignant OR Mast-Cell Sarcomas OR Sarcoma, Mast Cell	8
#3	MeSH descriptor: [Mastocytosis, Systemic] explode all trees	7
#4	Mastocytosis, Aggressive Systemic OR Aggressive Systemic Mastocytosis OR Systemic Mastocytosis, Aggressive OR Aggressive Systemic Mastocytoses OR Mastocytoses, Aggressive Systemic OR Systemic Mastocytoses, Aggressive OR Mast-Cell Disease, Systemic OR Mast-Cell Diseases, Systemic OR Systemic Mast Cell Disease OR Systemic Mast-Cell Diseases OR Mastocytoses, Systemic OR Systemic Mast-Cell Disease OR Systemic Mastocytoses OR Systemic Mastocytosis	136
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	137
#6	MeSH descriptor: [Interferon alpha-2] explode all trees	1621
#7	Interferon alpha 2 OR Interferon-alpha 2 OR IFN-alpha-2 OR Interferon alpha-A OR IFN-alpha 2 OR Interferon alpha A OR Roferon A OR RoferonA OR Roferon-A	6571
#8	#6 OR #7	6571
#9	#5 AND #8	8