Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

Interferon α-2a, dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-2/2014

Warszawa, luty 2014 r.

Zastosowane skróty:

ABVD - adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna;

ABVE-PC –adriamycyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid;

AVPC – adriamycyna, winblastyna, prednizon, cyklofosfamid; ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych;

BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon;

BEAM – karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan;

COPP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, prokarbazyna;

CT – tomografia komputerowa;

DCC – deksametazon, cytarabina, cysplatyna)

DHAP - fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu;

DICEP – zwiększona dawka cyklofosfamidu, etopozydu, cisplatyny;

FDG-PET – pozytonowa emisyjna tomografia z użyciem fludeoksyglukozy;

GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna;

Gy - jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI;

HL - Hodgkin lymphoma, chłoniaki Hodgkina

ICE – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd;

IFRT – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych;

IGEV – ifosfamid, gemcytabina, winorelbina;

IPS – międzynarodowy wskaźnik prognostyczny;

MOPP - chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon;

NHL - non-Hodgkin lymphoma

OEPA – winkrystyna, etopozyd, prednizon, adriamycyna;

PET – pozytonowa tomografia emisyjna;

RT – radioterapia;

Stanford V – doksorubicyna, winblastyna, mechloretamina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon;

STNI – subtotalne napromienianie układu chłonnego;

SCT – przeszczep komórek macierzystych; choroba masywna – oznaczona za pomocą wskaźnika MTD (maksymalnej średnicy przezklatkowej), masa guza znajdującego się w śródpiersiu zajmuje 1/3 miejsca lub ma powyżej 10 cm;

VAMP – wiblastyna, adriamycyna, metotreksat,

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku 4
2. Problem decyzyjny 5
   2.1. Problem zdrowotny 5
      2.1.1. Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) 5
      2.1.2. Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81) 6
      2.1.3. Opis świadczeń alternatywnych 8
      2.1.4. Liczebność populacji wnioskowanej 9
   2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory 9
      2.2.1. Interwencje 9
      2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne 9
      2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane 14
      2.2.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej 15
3. Opinie ekspertów 16
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne 16
   4.1. Rekomendacje kliniczne 16
   4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych 21
5. Analiza kliniczna 22
   5.1. Metodologia analizy klinicznej 22
   5.2. Wyniki analizy klinicznej 23
      5.2.1. Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) 23
      5.2.2. Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81) 24
   5.3. Bezpieczeństwo 24
6. Analiza ekonomiczna 24
7. Analiza wpływu na budżet 24
   7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii 25
   7.2. Oszacowanie wielkości kosztów 25
   7.3. Ograniczenia i wnioski 26
   7.4. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach 26
8. Podsumowanie 26
9. Piśmiennictwo 30

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	02-10-2013 MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie interferonu α-2a, dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C96.2

Podanie interferonu α-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C81

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- [X] *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Wnioskowana technologia medyczna:

Interferon α-2a, dazatynib

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

Interferon α 2 a, dazatynib – nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2)

Interferon α-2a - nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Patrz: Tabela 3. Producent/podmiot odpowiedzialny oraz kraje, w których jest zarejestrowany interferon α-2a – ze względu na dużą liczbę zarejestrowanych produktów leczniczych ograniczono się do tych znajdujących się na terenie Europy i Tabela 4. Producent/podmiot odpowiedzialny oraz kraje, w których jest zarejestrowany dazatynib

2. Problem decyzyjny

W korespondencji z dnia 2 października 2013 roku pismem nr MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu α-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81); nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2). Termin wydania rekomendacji prezesa upływa 15 listopada 2013 roku.

W korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku pismem nr MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2). Termin wydania rekomendacji prezesa upływa 31 marca 2014 roku.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o 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.)

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań interferonu α-2a i dazatynibu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

Rozdzielność wskazań

Interferon α-2a: Oba wnioskowane wskazania nie zawierają się w zarejestrowanych wskazaniach leku.

Dazatynib: Wnioskowane wskazanie nie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach leku.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2)

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) należą do grupy chorób określanych jako mastocytoza, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach. Do kodu ICD10 C96.2 zaliczają się następujące dwa wskazania szczegółowe: agresywna mastocytoza układowa oraz guzy z komórek tucznych (mięsak mastocytowy) (na podstawie angielskiej wersji klasyfikacji ICD-10). Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D 47.0), Białaczka z komórek tucznych (C94.3), Mastocytoza (Q82.2) stanowią wskazania nie zawierające się we wskazaniu wnioskowanym (Szczeklik 2013).

Obraz kliniczny

Agresywną mastocytozę układową charakteryzuje nacieczenie przez mastocyty wielu narządów, powodujące ich uszkodzenie i zaburzenie funkcji (Szczeklik 2013). Odznacza się zagrażającą życiu dysfunkcji narządów na skutek nacieczenia mastocytów (PUO 2011)

Mięsak mastocytowy to inwazyjny, jednoogniskowy guz mastocytowy z nisko zróżnicowanych mastocytów (PUO 2011).

Epidemiologia

Częstość występowania mastocytozy (ogółem) szacuje się na 1/1000 do 1/8000 pacjentów zgłaszających się do dermatologa (Szczeklik 2013).

Diagnostyka

Diagnostyka mastocytozy opiera się o: badania morfologii krwi obwodowej, badania histologiczne wycinków zmian skórnych, badania molekularne i inne. Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej zostały sprecyzowane przez WHO i składają się z dwóch kategorii kryteriów.

- Kryterium większe: wieloogniskowe nacieki mastocytów (>15 mastocytów) w szpiku kostnym lub innych narządach
- Kryteria mniejsze:
  - obecność mastocytów (>25% komórek szpiku) o nietypowym wrzecionowatym kształcie w szpiku lub innych narządach;
  - obecność mutacji D816V kodonu c-kit 816 w szpiku, krwi lub innych narządach;
  - mastocyty w szpiku kostnym, krwi lub innych narządach wskazujące na ekspresję CD2 i/lub CD25;
  - stężenie tryptazy w surowicy >20 ng/ml.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie 1 większego i 1 mniejszego kryterium lub 3 mniejszych kryteriów (Szczeklik 2013).

Leczenie

W postaci skórnej choroby stosuje się wyłącznie leczenie objawowe, natomiast w postaci układowej może być wskazane leczenie cytoredukcyjne. Lekami pierwszego rzutu są kladrybina i interferon α-2b. Rozważyć można również terapię celowaną inhibitorami kinaz tyrozynowych. W przypadku typowej mutacji KIT Asp816V stosuje się midostaurynę i dazatynib. W przypadku szybkiej progresji stosuje się polichemioterapię (arabinozyd cytozyny, daunorubicyna), niekiedy w połączeniu z interferonem α-2b. U młodszych chorych, którzy uzyskali remisję można rozważyć autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (Szczeklik 2013).

2.1.2. Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81)

ICD-10: C81 Choroba Hodgkina (wraz z rozszerzeniami: C81.0 – przewaga limfocytów; C81.1 – stwardnienie guzkowe; C81.2 – mieszanokomórkowa; C81.3 – zmniejszenie limfocytów; C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nie określona) .

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne nie używają obecnie określenia lymphogranulomatosis, a wyłącznie Hodgkin lymphoma. Obecnie najczęściej stosuje się klasyfikację WHO/REAL (World Health Organization/Revised European-American Lymphoma) wprowadzoną w 1999 roku. Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LP HL lymphocyte predominance)

Występuje rzadko – około 5%. Klinicznie zwykle w postaci zlokalizowanej. Przebieg jest powolny, wznowy choroby późne. Uzyskuje się 90% 15-letnich przeżyć. Obecnie uważa się, że jest to jednostka chorobowa bliższa chłoniakom grudkowym niż klasycznej ziarnicy złośliwej. Komórki nowotworowe tego typu chłoniaka różnią się od typowych komórek nowotworowych i wykazują obecność innych antygenów.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (classical Hodgkin lymphoma):

- Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego (NS, nodular sclerosis) – najczęstsza postać ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się da podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykazuje gorsze rokowania.
- Chłoniak Hodgkina, typ mieszanokomórkowy (MC, mixed cellularity) – drugi co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.
- Chłoniak Hodgkina, z dużą ilością limfocytów (lymphocite rich) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, nie dający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.
- Chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (LD, lymphocyte depletion) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą (Szczeklik 2013).

Epidemiologia

Choroba Hodgkina jest stosunkowo rzadkim schorzeniem onkologicznym. Szacuje się, że na świecie rocznie występuje około 70000 zachorowań. Chłoniak Hodgkina występuje z częstością około $1/10^5$ w większości populacji świata. Wyjątkiem są kraje leżące u wschodnich wybrzeży Morza Śródziemnego i w Azji Mniejszej (ponad $3/10^5$). Drugim obszarem podwyższonego ryzyka zachorowania są rozwinięte kraje Europy Zachodniej, szczególnie skandynawskie oraz Ameryka Północna, gdzie zachorowalność wynosi $2.5/10^5$. Choroba Hodgkina występuje nieco częściej wśród mężczyzn - w zależności od regionu wskaźnik mężczyźni/kobiety wynosi 1.5-2 (Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/, data dostępu 08.01.2014r.).

Obraz kliniczny

Ziarnica złośliwa jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Ziarnica złośliwa zlokalizowana pozawęzłowo występuje rzadko, bowiem u 10% chorych. Może ona być efektem zajęcia narządu przez ciągłość bądź rozsiewu droga krwi. Najczęstsze lokalizacje pozawęzłowe to: śledziona, płuca, wątroba, szpik kostny.

U dzieci w początkowym okresie HL przebiega zwykle skąpoobjawowo. Czas trwania symptomów może być różny i wynosić nawet kilka miesięcy. W większości przypadków jedynym objawem jest wolno narastające jednostronne lub obustronne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. Rzadziej zajęte są węzły chłonne pachowe i pachwinowe. Dołączające się zakażenia górnych dróg oddechowych mogą powodować zwiększenie rozmiarów badanych wcześniej węzłów chłonnych szyjnych oraz powiększenie kolejnych. Po zastosowaniu antybiotyków węzły chłonne mogą przejściowo się zmniejszyć, co może się przyczynić do opóźnienia rozpoznania HL. W wywiadzie należy uwzględnić czas trwania powiększenia węzłów chłonnych oraz obecność innych objawów, takich jak: kaszel, męczliwość, duszność, nawracające zakażenia dróg oddechowych, bóle brzucha, wysypki skórne, a także zastosowane dotychczas leczenie i jego efekty. Należy również ustalić, czy występują objawy ogólne, takie jak: gorączka powyżej 38ºC, zlewne poty nocne, ubytek masy ciała większy niż 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, a także świąd skóry (u dzieci z HL występuje wyjątkowo).

Najczęstszym objawem klinicznym jest niesymetryczne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych szyjnych oraz nadobojczykowych (60–80%). We wczesnym okresie choroby zajęte węzły chłonne szyjne mogą się nie różnić od węzłów powiększonych z powodu ostrych lub przewlekłych zakażeń w jamie ustnej i gardle. Rzadziej stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych pachowych (10%) i pachwinowych (10–15%). Węzły chłonne są elastyczne, niebolesne, zrastają się w pakiety, nie naciekają skóry, nie towarzyszą im owrzodzenia i przetoki. Rozrost nowotworowy często (60%) obejmuje także węzły chłonne śródpiersia i/lub wnęk płuc, rzadziej — jamy brzusznej. Powiększona może być także wątroba i/lub śledziona. Mały lub umiarkowanych rozmiarów guz śródpiersia może nie dawać żadnych objawów klinicznych lub objawiać się jedynie kaszlem. Natomiast duże zmiany w śródpiersiu mogą powodować objawy uciskowe (kaszel, duszność), a w skrajnych przypadkach występuje zespół żyły głównej górnej (ok. 2%), który przejawia się dusznością, sinicą, kaszlem, poszerzeniem żył szyi oraz górnej części klatki piersiowej i stanowi zagrożenie życia. Innym stanem naglącym jest nadtwardówkowy ucisk guza kanału kręgowego (< 1%), któremu towarzyszą ból, zwiększenie lub zmniejszenie napięcia mięśni i zaburzenia czucia.

U pacjentów z HL objawy hematologiczne nie są charakterystyczne. Niedokrwistość, najczęściej niedobarwliwą, w różnym stopniu nasilenia stwierdza się u 1–25% chorych. Sporadycznie występują niedokrwistość autoimmunizacyjna z dodatnim testem Coombsa i idiopatyczna małopłytkowość. Liczba krwinek białych najczęściej jest miernie podwyższona, u około 15% pacjentów stwierdza się eozynofilię, a limfopenia (< $1000/mm^3$) występuje w 20% przypadków. U większości chorych (60–80%) OB jest znacznie przyspieszone (> 50 mm po godzinie). U części dzieci z HL stwierdza się nieprawidłowe parametry układu odpornościowego, między innymi ujemne wyniki testów skórnych, podwyższoną aktywność limfocytów supresorowych i pogorszenie funkcji granulocytów.

Charakterystyczne dla choroby komórki nowotworowe R-S i H mogą wydzielać cytokiny wpływające na występowanie różnych objawów klinicznych choroby, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i zmiany w obrazie histopatologicznym zajętych tkanek. Interleukina 1 odpowiada za limfoproliferację, gorączkę, nocne poty, niedoczynność limfocytów T i włóknienie. Spadek masy ciała może być spowo-dowany nadmiarem czynników martwicy guza (TNF, tumor necrosis factor). Interleukina 5 powoduje eozynofilię w krwi obwodowej i nacieki z komórek kwasochłonnych w tkankach zajętych przez chorobę, a interleukina 6 — wpływa na zwiększenie liczby płytek krwi. Wydzielane w nadmiarze hematopoetyczne czynniki wzrostu powodują mieloproliferację oraz nacieki makrofagów i granulocytów (Szczeklik 2013).

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych (Szczeklik 2013).

Leczenie

Obraz histologiczny HL jest bardzo charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma), takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniaki rozlane z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (patrz rozdziały Chłoniaki rozlane z dużych komórek B i Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK).

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- i promieniowrażliwości.

Planując terapię należy brać pod uwagę czynniki pogarszające rokowanie. Czynniki te zostały opracowane według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego: stężenie albumin w surowicy < 40 g/l; stężenie hemoglobiny < 10,5 g/dl; płeć męska; wiek > 45 lat; stadium zaawansowania IV według Ann Arbor; liczba leukocytów > 15 g/l; liczba limfocytów < 0,6 g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej.

Radioterapię jako jedyną metodę leczenia stosuje się wyłącznie u chorych z postacią guzkową z przewagą limfocytów w najwcześniejszych stopniach zaawansowania. Pozostali chorzy wymagają podania chemioterapii skojarzonej z radioterapią lub bez.

We wczesnych stopniach zaawansowania u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na 4-6 kursów chemioterapii według programu ABVD i następnie napromienieniu zajętych pierwotnie okolic węzłowych.

Zaawansowane postacie choroby leczy się 6-8 kursami ABVD i we wskazanych przypadkach, napromienieniem zajętych pierwotnie okolic, zwłaszcza gdy masa nowotworu jest duża.

U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu można stosować intensywne programy wielolekowe o dużej toksyczności (BEACOPP) lub wykonać autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych w pierwszej remisji. Schemat BEACOPP nie powinien być jednak stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową, sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej.

W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono danych objaśniających znaczenia następujących klasyfikacji: C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nie określona. W związku z tym opis problemu zdrowotnego, jak również analiza kliniczna, została ograniczona do jednostek chorobowych o klasyfikacji C 81 wraz z następującymi rozszerzeniami: C81.0 – przewaga limfocytów; C81.1 – stwardnienie guzkowe; C81.2 – mieszanokomórkowa; C81.3 – zmniejszenie limfocytów.

Zgodnie opinią konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii, którą uzyskano przy opracowaniu raportu AOTM, nr: AOTM-OT-431-50/2013 stwierdza się, że w praktyce klinicznej rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na histologicznym badaniu pobranego węzła chłonnego i mieści się w zakresie C81.0 do C81.3. Pozostałe przypadki wynikają raczej z trudności w ocenie przez patomorfologa i w codziennej praktyce występują sporadycznie lub wcale. Zgodnie z opinią, zawsze należy dążyć do precyzyjnej diagnozy, która ma znaczenie rokownicze (Szczeklik 2013).

2.1.3.Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując załącznik 1. (wyciąg z obwieszczenia MZ) niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii, w przedmiotowych wskazaniach.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2)	Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Cisplatinum; Cladribinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Dacarbazinum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Idarubicini hydrochloridum; Ifosfamidum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Tioguaninum; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
choroba Hodgkina (ICD10: C81)	Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Chlorambucilum; Cisplatinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Cytarabinum depocyte; Dacarbazinum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Fludarabini phosphas; Hydroxycarbamidum; Ifosfamidum; Melphalanum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Thiotepa; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum

Jako komparatory dla interferonu α-2a w odnalezionej publikacji w wskazaniu agresywna postać mastocytozy układowej stosowano: hydroksymocznik, imatynib, 2-chlorodeoksyadenozynę.

2.1.4.Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznań (populacja dla wskazania C96.2 szersza niż w zleceniu)

Rok	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
C81	849	772	835	854	819	773	744	710	741	706	769	708	696	684
C96	48	63	57	56	73	59	57	75	80	82	54	75	76	78

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, http://epid.coi.waw.pl/krn/ dostęp 20.01.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 2001-2011

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1.Interwencje

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Interferon α-2a

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytokiny i czynniki immunomodulujące, Interferony

Kod ATC: L03A B04

Postać farmaceutyczna: Roztwór do wstrzykiwań

Dawkowanie:

Białaczka włochatokomórkowa

Dawka początkowa: 3 miliony j.m. na dobę, podawane we wstrzyknięciach podskórnych przez okres 16-24 tygodni. W przypadku wystąpienia nietolerancji produktu, należy zmniejszyć jego dawkę do 1,5 miliona j.m. lub (i) zmniejszyć częstość podawania do trzech razy w tygodniu.

Dawka podtrzymująca: 3 miliony j.m., podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. W przypadku nietolerancji, dawkę produktu należy zmniejszyć do 1,5 miliona j.m. trzy razy w tygodniu.

Czas trwania leczenia: Pacjenci powinni być leczeni przez około 6 miesięcy, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać u tych, u których nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono maksymalnie przez 20 kolejnych miesięcy. Nie określono optymalnego czasu stosowania produktu Roferon-A u chorych na białaczkę włochatokomórkową.

Nie ustalono minimalnej skutecznej dawki produktu Roferon-A w leczeniu białaczki włochatokomórkowej.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Produkt Roferon-A jest wskazany w leczeniu pacjentów z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposi'ego, bez objawów uogólnionych, u których liczba limfocytów CD4 wynosi > 250 komórek/mm3. Jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z AIDS, u których liczba limfocytów CD4 wynosi < 250 komórek/mm3, lub u pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie lub z objawami uogólnionymi, uzyskać odpowiedź na leczenie produktem Roferon-A, dlatego też nie należy u nich stosować takiego leczenia. Optymalne dawkowanie nie zostało jeszcze dokładnie ustalone.

Produkt Roferon-A nie powinien być stosowany w skojarzeniu z inhibitorami proteazy. Za wyjątkiem zydowudyny, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Roferon-A w skojarzeniu z inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Dawka początkowa: Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych w dawce wzrastającej do co najmniej 18 milionów j.m. na dobę, a jeśli to możliwe do 36 milionów j.m. na dobę przez

10-12 tygodni u chorych w wieku 18 lat lub starszych. Zalecany jest następujący schemat zwiększania dawki: dni 1-3 (3 miliony j.m. na dobę), dni 4-6 (9 milionów j.m. na dobę), dni 7-9 (18 milionów j.m. na dobę) oraz, jeżeli chory toleruje tę dawkę, zwiększyć do: dni 10-84 (36 milionów j.m. na dobę)

Dawka podtrzymująca: Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych trzy razy w tygodniu w maksymalnej tolerowanej przez pacjenta dawce, ale nie większej niż 36 milionów j.m.

U pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS leczonych produktem Roferon-A w dawce 3 mln j.m. na dobę uzyskiwano mniejszy odsetek odpowiedzi niż u pacjentów otrzymujących produkt w zalecanych dawkach.

Czas trwania leczenia: W celu określenia odpowiedzi na leczenie, należy dokumentować ewolucję zmian chorobowych. Pacjenci powinni być leczeni przez co najmniej 10, a najlepiej 12 tygodni, aby lekarz mógł ocenić, czy kontynuować leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy zakończyć je u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Na ogół, odpowiedź na leczenie obserwowano po około 3 miesiącach stosowania produktu. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono przez okres do 20 kolejnych miesięcy. Po uzyskaniu odpowiedzi, leczenie powinno być kontynuowane, aż do czasu ustąpienia cech nowotworu. Nie określono optymalnego czasu stosowania produktu Roferon-A w leczeniu pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS.

Uwaga: Po zakończeniu leczenia produktem Roferon-A często dochodzi do wznowy mięsaka Kaposi'ego.

Przewlekła białaczka szpikowa

Produkt Roferon-A wskazany jest w leczeniu pacjentów w przewlekłej fazie białaczki szpikowej przewlekłej z dodatnim chromosomem Filadelfia. Leczenie produktem Roferon-A pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nie jest alternatywną metodą leczenia u osób posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA i u których jest planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego.

Zastosowanie produktu Roferon-A pozwala na uzyskanie remisji hematologicznej u 60% pacjentów w przewlekłej fazie CML, niezależnie od uprzedniego leczenia. U dwóch trzecich z tych pacjentów obserwuje się całkowitą odpowiedź hematologiczną, która może wystąpić nawet po 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

W przeciwieństwie do chemioterapii cytotoksycznej, interferon α-2a pozwala na uzyskanie trwałej odpowiedzi cytogenetycznej, utrzymującej się przez ponad 40 miesięcy. Nadal nie wiadomo, czy leczenie produktem Roferon-A może prowadzić do trwałego wyleczenia w tym wskazaniu.

Dawkowanie: Zaleca się, aby Roferon-A podawać we wstrzyknięciach podskórnych przez 8 do 12 tygodni u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Zalecany jest następujący schemat dawkowania: dni 1-3 (3 miliony j.m. na dobę), dni 4-6 (6 milionów j.m. na dobę), dni 7-84 (9 milionów j.m. na dobę).

Czas trwania leczenia: Pacjenci powinni być leczeni przez minimalny okres 8 tygodni, a najlepiej przez co najmniej 12 tygodni, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać je u tych, u których nie obserwuje się żadnych zmian parametrów hematologicznych. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, należy je kontynuować do czasu uzyskania całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 18 miesięcy. U wszystkich pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, należy kontynuować leczenie w dawce 9 mln j.m. na dobę (dawka optymalna) lub 9 mln. j.m. trzy razy w tygodniu (dawka minimalna), aby uzyskać remisję cytogenetyczną w najkrótszym możliwym czasie. Optymalny czas trwania leczenia produktem Roferon-A pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nie został jeszcze określony, chociaż wystąpienie remisji cytogenetycznej obserwowano po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia.

Stopień bezpieczeństwa, skuteczność i optymalna dawka produktu Roferon-A u dzieci z przewlekłą białaczką szpikową nie zostały jeszcze ustalone.

Chłoniaki skórne z limfocytów T (CTCL)

Interferon α-2a (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym chłoniakiem skórnym z limfocytów T, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego.

Nie ustalono optymalnego dawkowania w tym wskazaniu.

Dawka początkowa: Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych w dawce wzrastającej do 18 milionów j.m. na dobę przez 12 tygodni u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Zalecany jest następujący schemat zwiększania dawki: dni 1-3 (3 miliony j.m. na dobę), dni 4-6 (9 milionów j.m. na dobę), dni 7-84 (18 milionów j.m. na dobę).

Dawka podtrzymująca: Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych trzy razy w tygodniu w maksymalnej tolerowanej przez chorego dawce, ale nie większej niż 18 milionów j.m.

Czas trwania leczenia: Pacjent powinien być leczony przez minimum 8, a najlepiej 12 tygodni, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać je u tych, u których nie uzyskano odpowiedzi. Minimalny czas leczenia pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, powinien wynosić 12 miesięcy, aby zmaksymalizować szansę na uzyskanie odpowiedzi całkowitej i zwiększyć szansę na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono przez okres do 40 kolejnych miesięcy. Nie określono optymalnego czasu stosowania produktu Roferon-A w leczeniu pacjentów chorych na chłoniaki skórne z limfocytów T.

Uwaga: U około 40% pacjentów z CTCL nie obserwuje się obiektywnej odpowiedzi ze strony guza na leczenie. Częściowe odpowiedzi obserwuje się zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy, a całkowite w ciągu 6 miesięcy, chociaż czasami może upłynąć ponad rok do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Produkt Roferon-A jest wskazany do leczenia dorosłych chorych na potwierdzone histologicznie przewlekłe zapalenie wątroby typu B, u których stwierdza się obecność markerów replikacji wirusa, tj. u chorych z dodatnimi wynikami oznaczeń HBV DNA lub HbeAg.

Zalecane dawkowanie: Nie ustalono dotąd optymalnego schematu dawkowania. Stosowana jest zazwyczaj dawka w zakresie od 2,5 milionów j.m. do 5,0 milionów j.m./m2 powierzchni ciała, podawana podskórnie trzy razy w tygodniu przez okres od 4 do 6 miesięcy.

Wielkość dawki dostosowuje się w zależności od tolerancji pacjenta na produkt. W przypadku braku poprawy po 3-4 miesiącach leczenia, należy rozważyć możliwość zaprzestania leczenia.

Dzieci: dzieciom z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B podawano produkt w dawce do 10 milionów j.m./m2/pc. z dobrą tolerancją. Jednakże nie wykazano skuteczności terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z rybawiryną

Pacjenci z nawrotem choroby

Produkt Roferon-A jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których uprzednio uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem α w monoterapii, ale u których doszło do nawrotu choroby po zaprzestaniu podawania produktu.

Dawkowanie: Roferon-A: 4,5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym przez okres 6 miesięcy.

Dawkowanie rybawiryny: Dawka rybawiryny: 1000 mg do 1200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych (jedna rano ze śniadaniem i jedna z kolacją). W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania i sposobu podawania rybawiryny należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

Pacjenci dotychczas nieleczeni

Skuteczność interferonu α-2a w leczeniu pacjentów chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C jest zwiększona, gdy stosowany jest w skojarzeniu rybawiryną. Roferon-A w monoterapii powinien być stosowany głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Dawkowanie: Roferon-A: 3 do 4,5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym przez okres co najmniej 6 miesięcy. Leczenie powinno być kontynuowane przez następne 6 miesięcy u tych pacjentów, u których uzyskano ujemny wynik badania na HCV RNA w szóstym miesiącu terapii oraz u tych, którzy są zakażeni genotypem 1 i stwierdzono u nich wysoką wiremię przed rozpoczęciem leczenia.

Dawkowanie rybawiryny: jak wyżej

Inne niekorzystne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie mostkowe wątroby) należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o przedłużeniu leczenia do 12 miesięcy.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), zwykle nie uzyskują utrwalonej odpowiedzi wirusologicznej (HCV-RNA poniżej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia).

Roferon-A w monoterapii

Roferon-A w monoterapii powinien być stosowany głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Dawka początkowa: Roferon-A powinien być podawany w dawce 3 do 6 milionów j.m. we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu przez okres 6 miesięcy jako leczenie indukcyjne, jeśli produkt jest dobrze tolerowany. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po 3-4 miesiącach leczenia, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem Roferon-A.

Dawka podtrzymująca: Pacjenci, u których uzyskano normalizację aktywności AlAT w surowicy i (lub) HCV-RNA jest niewykrywalny, wymagają leczenia podtrzymującego produktem Roferon-A w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez następne sześć miesięcy lub dłużej w celu konsolidacji odpowiedzi całkowitej. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony, ale zaleca się prowadzenie leczenia przez co najmniej 12 miesięcy.

Uwaga: U większości pacjentów nawrót choroby, przy prawidłowym leczeniu produktem Roferon-A w monoterapii, nastąpił w ciągu czterech miesięcy od zakończenia leczenia.

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Zastosowanie produktu Roferon-A w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub podobnego u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem nieziarniczym typu grudkowego (duża masa nowotworu) powoduje wydłużenie czasu wolnego od choroby i czasu wolnego od progresji choroby. Jednakże, nie ustalono dotąd wpływu dodatkowego zastosowania interferonu α-2a na długoterminowe przeżycie tych pacjentów.

Zalecane dawkowanie: Produkt Roferon-A powinien być podawany jednocześnie z chemioterapią konwencjonalną (taką jak skojarzone podawanie cyklofosfamidu, prednizonu, winkrystyny i doksorubicyny) w dawce 6 milionów j.m./m2 pc. podawanej podskórnie od dnia 22. do dnia 26. każdego 28 -dniowego cyklu leczenia.

Zaawansowane stadium raka nerki

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z winblastyną

Leczenie produktem Roferon-A w skojarzeniu z winblastyną pozwala na uzyskanie całkowitego odsetka odpowiedzi wynoszącego około 17-26%, powoduje opóźnienie progresji choroby i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

Zalecane dawkowanie: Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez pierwszy tydzień, 9 mln j.m. trzy razy w tygodniu w drugim tygodniu i 18 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w kolejnych tygodniach. Stosowana jednocześnie winblastyna powinna być podawana dożylnie, zgodnie z zaleceniami producenta w dawce 0,1 mg/kg masy ciała raz na trzy tygodnie.

Jeżeli produkt Roferon-A w dawce 18 mln j.m. trzy razy w tygodniu nie jest przez pacjenta tolerowany, dawkę produktu można zmniejszyć do 9 mln j.m. 3 razy w tygodniu. Leczenie powinno trwać co najmniej trzy miesiące, a maksymalnie 12 miesięcy, lub do momentu progresji choroby. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, leczenie można zakończyć w 3 miesiące po uzyskaniu trwałej odpowiedzi.

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z bewacyzumabem (produktem Avastin)

Zalecane dawkowanie: Roferon-A powinien być podawany podskórnie w dawce 9 milionów j.m. trzy razy w tygodniu do czasu progresji choroby lub przez okres do 12 miesięcy. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Roferon-A podawanego dłużej niż 12 miesięcy.

Leczenie produktem Roferon-A może być rozpoczęte od mniejszej dawki (3 lub 6 milionów j.m.), jednakże zalecana dawka 9 milionów j.m. powinna zostać osiągnięta w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia.

Jeśli dojdzie do wystąpienia nietolerancji leczenia produktem Roferon-A w dawce 9 milionów j.m. trzy razy w tygodniu, dawkę należy zmniejszyć do dawki minimalnej wynoszącej 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu.

Wstrzyknięcia produktu Roferon-A należy podać po zakończeniu wlewu produktu Avastin.

W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących stosowania Roferon-A w skojarzeniu z produktem Avastin należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin.

Czerniak złośliwy po leczeniu chirurgicznym

Leczenie uzupełniające z zastosowaniem małych dawek produktu Roferon-A powoduje wydłużenie okresu wolnego od choroby u pacjentów, u których po chirurgicznym usunięciu czerniaka złośliwego (grubość guza > 1,5 mm) nie stwierdza się zajęcia węzłów chłonnych ani przerzutów odległych.

Zalecane dawkowanie: Roferon-A powinien być podawany podskórnie w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez 18 miesięcy, a leczenie należy rozpocząć nie później niż sześć tygodni po leczeniu chirurgicznym. Jeśli dojdzie do wystąpienia nietolerancji leczenia, dawkę należy zmniejszyć do 1,5 miliona j.m. trzy razy w tygodniu (ChPL Roferon-A).

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: brak pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 15.12.1999

Mechanizm działania: Wykazano, że Roferon-A posiada wiele właściwości naturalnego, ludzkiego α-interferonu. Produkt Roferon-A wywiera działanie przeciwwirusowe poprzez wywoływanie w komórkach stanu oporności na zakażenie wirusami oraz modulowanie efektorowej części układu immunologicznego, odpowiedzialnej za neutralizację wirusów lub eliminację zakażonych wirusami komórek. Mechanizm przeciwnowotworowego działania produktu Roferon-A nie został dotąd poznany. Jednakże, różnorodne zmiany opisywano w ludzkich komórkach nowotworowych pod wpływem produktu Roferon-A: w komórkach HT 29 stwierdzono wyraźne zmniejszenie syntezy DNA, RNA i białek. Stwierdzono, że Roferon-A wywiera działanie przeciwproliferacyjne in vitro w stosunku do komórek wielu ludzkich nowotworów i hamuje wzrost niektórych ludzkich nowotworów przeszczepionych na nagie myszy. Testom na wrażliwość na produkt Roferon-A poddawano niewielką liczbę ludzkich linii komórek nowotworowych wzrastających in vivo u mających obniżoną odporność nagich myszach. Aktywność przeciwproliferacyjna in vivo produktu Roferon-A badano na nowotworach takich, jak śluzowaty rak piersi, gruczolakorak kątnicy, rak jelita grubego i rak prostaty. Stopień aktywności przeciwproliferacyjnej był różny.

W przeciwieństwie do innych białek ludzkich, większość działań interferonu α-2a jest częściowo lub całkowicie zahamowana, gdy są one testowane na innych gatunkach zwierząt. Niemniej jednak, uzyskano znamienną odporność przeciwwirusową u małp Rhesus leczonych przed zakażeniem interferonem α-2a (ChPL Roferon-A).

Przeciwwskazania: Roferon-A jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- wcześniej występującą nadwrażliwością na rekombinowany interferon α-2a, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkimi chorobami serca obecnie lub w przeszłości. Nie wykazano bezpośredniego kardiotoksycznego działania produktu Roferon-A, lecz jest prawdopodobne, że ostre samoograniczające objawy toksyczności (tj. gorączka, dreszcze), często związane z podawaniem produktu, mogą spowodować zaostrzenie wcześniej występujących dolegliwości ze strony serca,
- ciężką niewydolnością nerek, wątroby lub szpiku,
- napadami drgawek nie poddającymi się leczeniu i (lub) zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego,
- przewlekłym zapaleniem wątroby z zaawansowaną, niewyrównaną niewydolnością lub marskością wątroby,
- przewlekłym zapaleniem wątroby, które jest aktualnie, lub było niedawno leczone produktami immunosupresyjnymi,
- alkohol benzylowy, który jest składnikiem produktu Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań, w rzadkich przypadkach może być związany z zagrażającą życiu toksycznością i reakcjami anafilaktoidalnymi u dzieci do lat trzech. Dlatego też, produktu Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań nie wolno stosować u noworodków i małych dzieci. Roferon-A w postaci roztworu zawiera 10 mg/ml alkoholu benzylowego.

Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną: jeśli interferon α-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi rybawiryny.

<u>Dazatynib</u>

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej

Kod ATC: L01XE06

Postać farmaceutyczna: tabletka powlekana

Dawkowanie:

- zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie przewlekłej CML wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.

- zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) wynosi 140 mg raz na dobę, podawanie doustne.
- w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z CML oraz z ALL Ph+ zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (faza zaawansowana CML lub ALL Ph+) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej stosując dawkę początkową.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 20.11.2006

Mechanizm działania: Dazatynib należy do grupy inhibitorów kinazy proteinowej. Hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora PDGFβ.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Tabela 3. Producent/podmiot odpowiedzialny oraz kraje, w których jest zarejestrowany interferon α-2a – ze względu na dużą liczbę zarejestrowanych produktów leczniczych ograniczono się do tych znajdujących się na terenie Europy (na podstawie: http://www.drugs.com/international/interferon-α.html (dostęp 20.01.2014 r.))

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Czechy; Włochy; Polska; Słowacja	Alfaferone	Alfa Wassermann
Węgry	Egiferon	Trigon
Bułgaria; Dania; Finlandia; Islandia; Litwa; Łotwa; Norwegia; Słowenia; Estonia; Szwecja	Multiferon	Swedish Orphan
Norwegia	Roceron	Roche
Austria; Bośnia i Hercegowina; Belgia; Bułgaria; Szwajcaria; Czechy; Niemcy; Estonia; Hiszpania; Finlandia; Wielka Brytania; Grecja; Chorwacja; Węgry; Irlandia; Włochy; Litwa; Luksemburg; Łotwa; Mołdawia; Macedonia; Holandia; Polska; Portugalia; Rumunia; Serbia; Rosja; Szwecja; Słowenia; Słowacja; Turcja; Ukraina	Roferon-A	
Francja	Roféron-A	
Rosja	Altevir	Pharmapark
Litwa	Interferonas alfa-2b	Sicor Biotech
Bułgaria; Litwa; Łotwa; Serbia	Realdiron	Sicor Biotech
Rosja		TEVA
Litwa	Refergen	Sicor Biotech
Łotwa	Viraferon	Schering-Plough

Tabela 4. Producent/podmiot odpowiedzialny oraz kraje, w których jest zarejestrowany dazatynib)na podstawie: http://www.drugs.com/international/dasatinib.html (dostęp 20.01.2014 r.))

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Argentyna	Fontrax	Richet
Australia; Kanada; Szwajcaria; Kolumbia; Dania; Grecja; Hong Kong; Indonezja; Irlandia; Izrael; Indie; Islandia; Korea Południowa; Litwa; Malezja; Nowa Zelandia; Polska; Rumunia; Rosja; Singapur; Słowenia; Tajlandia; Tunezja; Turcja; Tajwan; RPA; Hiszpania; Łotwa; Argentyna; Austria; Belgia; Chile; Czechy; Niemcy; Finlandia; Francja; Wie ka Brytania; Węgry; Włochy; Japonia; Holandia; Norwegia; Oman; Portugalia; Szwecja; USA; Luksemburg	Sprycel	Bristol-Myers Squibb
Chorwacja		PharmaSwiss

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Interferon α-2a (na podstawie ChPL Roferon-A)

Roferon-A jest wskazany w leczeniu:

- białaczki włochatokomórkowej.
- pacjentów z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposi'ego, bez objawów uogólnionych, u których liczba limfocytów CD4 wynosi > 250 komórek/mm^3.
- przewlekłej fazy białaczki szpikowej przewlekłej z obecnością chromosomu Filadelfia. Leczenie produktem Roferon-A przewlekłej białaczki szpikowej nie jest alternatywną metodą leczenia u pacjentów posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA i u których jest

planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego. Jak dotąd nadal nie wiadomo, czy zastosowanie produktu Roferon-A może być uważane za metodę leczenia umożliwiającą uzyskanie wyleczenia w tym wskazaniu.

- chłoniaków skórnych z limfocytów T. Interferon α-2a (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym procesem chorobowym, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego.
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których są obecne markery replikacji wirusa, tzn. tych, u których wyniki oznaczeń HBV DNA lub HbeAg są dodatnie.
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy bez dekompensacji czynności wątroby. Skuteczność interferonu α-2a w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C zwiększa się, jeśli stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. Roferon-A w monoterapii powinno się stosować głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.
- chłoniaków nieziarniczych typu grudkowego.
- zaawansowanego stadium raka nerki.
- pacjentów z czerniakiem złośliwym w II stopniu zaawansowania wg AJCC (grubość nacieku wg Breslowa > 1,5 mm, bez zajęcia węzłów chłonnych i bez rozprzestrzeniania się w skórze), u których po leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się oznak choroby.

Dazatynib (na podstawie ChPL Sprycel)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sprycel (dazatynib) wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej;
- przewlekła białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu;
- ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

2.2.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej

Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące przedmiotowych technologii

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Dazatynib
Uchwała Rady Konsultacyjnej z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania dazatynibu (Sprycel) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Rada Konsultacyjna AOTM rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dazatynibu (Sprycel) w ramach programu terapeutycznego w leczeniu pacjentów z przewlekła białaczką szpikową nietolerujących lub opornych na leczenie imatinibem (leczenie II rzutu). Jako uzasadnienie rekomendacji wskazano dane kliniczne z jednego dostępnego RCT.
Uchwała Rady Konsultacyjnej z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii" z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rada Konsultacyjna AOTM uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii" w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.
Interferon α-2a
Nie odnaleziono

Tabela 6. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące przedmiotowych technologii

Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Dazatynib
Rekomendacje Prezesa Agencji (nr 63, 65, 66, 67/2012) i Stanowiska Rady Przejrzystości (72, 73, 74, 75/2012) z dnia 10 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej

Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
białaczki szpikowej” Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sprycel w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szp kowej”. Na podstawie przesłanek dotyczących bezpieczeństwa stosowania dazatynibu oraz efektywności kosztowej przedmiotowej terapii objęcie refundacją wnioskowanego świadczenia nie jest zasadne. Zgodnie z dostępnymi wynikami RCT, stosowanie dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu niesie za sobą podwyższone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu hematopoetycznego, w tym trombocytopenii w 3 i 4 stopniu, a także wystąpienia wysięku opłucnowego. Ponadto komunikaty zamieszczone na stronach EMA, FDA, Australian Government, Department of Health and Ageing oraz URPL wskazują na związek pomiędzy leczeniem dazatyn bem, a indukcją tętniczego nadciśnienia płucnego.
Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 91/2011) z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest również rekomendowana zmiana sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia. Dasatynib w omawianym wskazaniu uzyskał status leku sierocego. Z uwagi na brak innej skutecznej metody leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii, wnioskowane świadczenie posiada charakter terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby.
Interferon α-2a
Nie odnaleziono

3. Opinie ekspertów

Nie otrzymano jakichkolwiek opinii eksperckich od żadnego z ekspertów, do których wysłano prośbę.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w chorobie Hodgkina, żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania interferonu α-2a w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono 3 rekomendacje postępowania klinicznego (w tym jedna polska – PUO 2013) w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Interferon α (bez rozróżnienia na interferon α-2a i 2b) wymieniany jest w dwóch z nich jako opcja leczenia. Rekomendacja Andersen 2012 oparta o przegląd systematyczny podkreśla, że obecnie nie jest rekomendowane żadne konkretne leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej, a leczenie interferonem stanowi jedną z najlepiej zbadanych opcji. Polskie rekomendacje leczenia agresywnej mastocytozy układowej zalecają stosowanie interferonu α-2b.

Jedna z odnalezionych rekomendacji (PUO 2011) odnosiła się do stosowania dazatynibu w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Dazatynib wykazał pewną skuteczność u chorych z obecną mutacją KITD816V jednak liczba danych jest zbyt skromna do wydania rekomendacji na temat stosowania dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Polskie rekomendacje dotyczące leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej są zgodne z zapisami podręcznika Interna Szczeklika (Szczeklik 2013).

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji leczenia guzów z komórek tucznych.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przegląd rekomendacji dla wskazania C81 – choroba Hodgkina, został zaczerpnięty z Raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami”, nr: AOTM-OT-431-50/2013. Sięgnięto do plików źródłowych rekomendacji i sprawdzono je dodatkowo w kierunku zaleceń dotyczących stosowania interferonu α 2 a w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w przedmiotowych wskazaniach.

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81)	
Polska Unia Onkologii 2013 r., zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego	Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania **interferonu α-2a** w chorobie Hodgkina. Najważniejszym czynn kiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia. Zalecenia dotyczące chorych w stadium wczesnym i pośrednim choroby (CS I–IIB z czynnikami ryzyka C/D wg

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
w nowotworach złośliwych, w tym chłoniaku Hodgkina	GHSG): - leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią - u chorych z grupy niskiego ryzyka (w stadium wczesnym choroby) wystarczające jest zastosowanie 2 x ABVD i IF-RT w dawce 20 Gy - u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka (stadium pośrednie choroby) powinno się stosować 4 x ABVD i IF-RT w dawce 30 Gy Alternatywą w tej grupie pacjentów są 2 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP i 2 cykle ABVD, a następnie IF-RT w dawce 30 Gy - radioterapia uzupełniająca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza, zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu. - możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u chorych z negatywną wczesną oceną PET jest przedmiotem badań klinicznych - w wybranych przypadkach (przeciwwskazania do radioterapii) w leczeniu wczesnych stadiów HL możliwe jest stosowanie samej chemioterapii według schematu ABVD (4–6 cykli). Zalecenia dotyczące chorych w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka A/B i CS III–IV wg GHSG) - w leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją (CR) po 4 cyklach lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję (PR) po 4 cyklach. Alternatywnie, szczególnie u chorych z wysokim IPS (≥ 3), można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu CR kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych. Natomiast w przypadkach uzyskania jedynie PR lub stabilizacji choroby po 4 cyklach BEACOPP w dawkach eskalowanych należy zastosować kolejne 4 takie cykle (łącznie 8 cykli) - schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną - rola radioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci HL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Rutynowo jest ona stosowana w przypadkach wyjściowej dużej masy guza lub na zmiany resztkowe (> 1,5 cm PET+) w dawce 30–36 Gy - radioterapia uzupełniająca nie jest konieczna w przypadku obecności zmian resztkowych PET (–) - u chorych na NLPHL w stadium zaawansowania IA bez czynników ryzyka można zastosować wyłącznie radioterapię IF-RT w dawce 30 Gy. Pozostałe stadia powinny być leczone podobnie jak cHL. - ważną rolę w zmniejszaniu ryzyka nawrotu lub pierwotnej oporności odgrywa właściwe prowadzenie leczenia pierwszej linii. Szczególnie istotne jest dobranie odpowiedniego zestawu cytostatycznego. Na przykład pierwotna oporność często występuje u osób z dużym guzem śródpiersia lub u chorych w zaawansowanych stadiach z IPS ≥ 3 i w tych grupach optymalnym leczeniem wydaje się schemat BEACOPP w dawkach eskalowanych. Bardzo ważne jest zachowanie określonej protokołem intensywności dawki. - stosowanie czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów pozwala uniknąć opóźniania cykli chemioterapii lub zmniejszania dawek cytostatyków. - w uzasadnionych przypadkach (wczesne stadia HL i duża masa guza) należy prowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem chemioterapii i uzupełniającej radioterapii. Szczególnych starań należy dołożyć, aby we właściwy sposób monitorować leczenie poprzez umiejętne wykorzystanie wczesnej oceny PET/KT. Przeprowadzenie tych badań po 4 kursach terapii pozwala wyodrębnić chorych z suboptymalną odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie. - w przypadku nawrotu lub opornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. - wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina,pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) - dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklini bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. - chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół. - w przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u około 20–30% chorych. Metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia auto-HSCT. - radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL. Może jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych i innych wymienionych czynników ryzyka. - radioterapia może być wykorzystywana w leczeniu skojarzonym do eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej.

<table>
<tr><th>Autor, przedmiot rekomendacji</th><th>Rekomendacja</th></tr>
<tr><td></td><td>- w grupie chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT, stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią.
- u chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest
użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anty-CD30 powiązanym kowalencyjnie z inh bitorem mikrotubuli — auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.</td></tr>
<tr><td>National Cancer Institute 2013r. (NCI 2013)</td><td>Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania interferonu α-2a w chorobie Hodgkina.
W leczeniu chłoniaka Hodgkina u osób dorosłych stosuje się następujące: ABVD, BEACOPP, MOPP.
Po wstępnej ocenie stadium klinicznego zaawansowania choroby Hodgkina, u pacjentów w stadium III i IV choroby, z chorobą masywną (definiowaną jako masa guza powyżej 10 cm lub 33% zajętej powierzchni śródpiersia) lub z prezentacją symptomów B, wymagane jest zastosowanie powyższych schematów chemioterapeutycznych wraz lub bez dodatkowego stosowania IFRT.
Pacjentów bez widocznej masy guza, w stadium klinicznym IA lub IIA rozważa się jako będących na wczesnym etapie choroby. Pacjenci ci są kandydatami do chemioterapii, terapii skojarzonej lub wyłącznego leczenie IFRT. Zabiegi laparotomii nie są zalecane.
Zalecana dawka radioterapii, stosowanej jako jedynej metody leczenia, wynosi od 25-30 GY. W przypadku widocznych, zajętych węzłów dawkę napromieniowania można zwiększyć do 35-44 Gy.</td></tr>
<tr><td>British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, British Society for Heamatology 2013r.; postępowanie w pierwotnie opornej chorobie oraz w nawrocie choroby klasycznego chłoniaka Hodgkina</td><td>Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania interferonu α-2a w chorobie Hodgkina.
Rekomendacje dotyczące schematów chemioterapii stosowanych jako terapia ratunkowa u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych:
- wybór schematu chemioterapeutycznego powinien zostać oparty o rozpoznane u pacjenta czynn ki ryzyka oraz od prowadzonych w danym ośrodku metod leczenia
- schematy chemioterapeutyczne zawierające substancje toksyczne dla komórek macierzystych nie powinny być stosowane (np. karmustyna, melfalan)
- nie istnieją obecnie dowody, które zalecałyby stosowanie konkretnych terapii przed rozpoczęciem ASCT
- należy rozważyć przejście do alternatywnego schematu chemioterapeutycznego, nie wykazującego oporności krzyżowej, jeśli widoczne są zmiany resztkowe po FDG, po poprzednio zastosowanej terapii
- u pacjentów nie zakwalifikowanych do ASCT, należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej, zwłaszcza na wczesnym etapie nawrotu choroby lub u których stwierdzono nawrót choroby w obszarze wcześniej nie poddanym działaniu radioterapii
- u pacjentów wrażliwych na toksyczne działanie zwiększonych dawek chemioterapeutycznych, zaleca się łagodzenie choroby przy zastosowaniu pojedynczych terapii lub wielolekowej terapii doustnej z lub bez dożylnego podawania winblastyny.
- wczesne rozważenie opieki paliatywnej jest zalecane, szczególnie u pacjentów przyjmujących wysokie dawki terapii.
Poniżej przedstawiono schematy terapeutyczne stosowane w nawrotach choroby Hodgkina, z uwzględnieniem całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR).
<table>
<tr><th>Schemat terapeutyczny</th><th>ORR (%)</th><th>CRR (%)</th><th>Badanie, rok</th></tr>
<tr><td>ICE (ifosfomid, karboplatyna, etopozyd)</td><td>88</td><td>26</td><td>Moskowitz et al (2001)</td></tr>
<tr><td>IVE (ifosfomid, epirubicyna, etopozyd)</td><td>85</td><td>37</td><td>Proctor et al (2001)</td></tr>
<tr><td>MINE (mitoksantron, ifosfamid, winore bina, etopozyd)</td><td>75</td><td>34</td><td>Ferme et al (1995)</td></tr>
<tr><td>IVOx (ifosfomid, etopozyd, oxaliplatin)</td><td>76</td><td>32</td><td>S bon et al (2011)</td></tr>
<tr><td>IGEV (ifosfamid, gemcytabina,winorelbina)</td><td>81</td><td>54</td><td>Santoro et al (2007)</td></tr>
<tr><td>GEM-P (gemcytabina, cysplatyna, metyloprednizolon)</td><td>80</td><td>24</td><td>Chau et al (2003)</td></tr>
<tr><td>GDP (ggemcytabina, deksametazon, cysplatyna)</td><td>70</td><td>52</td><td>Baetz et al (2003)</td></tr>
<tr><td>GVD (gemcytabina, winorelbina, liposomalna doksorubicyna)</td><td>70</td><td>19</td><td>Bartlett et al (2007)</td></tr>
<tr><td>Mini-BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)</td><td>84</td><td>32</td><td>Colwill et al (1995)</td></tr>
<tr><td>DexaBEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)</td><td>81</td><td>27</td><td>Schmitz et al (2002)</td></tr>
<tr><td>ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)</td><td>73</td><td>41</td><td>Aparicio et al (1999)</td></tr>
<tr><td>ASHAP (doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)</td><td>70</td><td>34</td><td>Rodriguez et al (1999)</td></tr>
<tr><td>DHAP (deksametazon, cytarabina, cysplatyna)</td><td>89</td><td>21</td><td>Josting et al (2002)</td></tr>
<tr><td>DHAOx (deksametazon, cytarabina, oxaliplatin)</td><td>74</td><td>43</td><td>Rigacci et al (2010)</td></tr>
<tr><td>Bendamustyna</td><td>53</td><td>33</td><td>Moskowitz et al (2013)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>National Comprehensive Cancer Network 2013r. Przegląd systematyczny (NCCN 2013)</td><td>Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania interferonu α-2a w chorobie Hodgkina .
Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:
1. Stadium kliniczne I-IIA, bez widocznej masy guza, grupa niskiego ryzyka
- 2-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy lub Standford V przez okres 8 tygodni, a następnie IFRT 30 Gy
2. Stadium kliniczne I-IIA, duża masa guza, grupa niekorzystnego ryzyka</td></tr>
</table>

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
	- 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy lub Standford V przez okres 12 tygodni, a następnie RT 30 Gy skierowany na początkowe zmiany lub resztkowe po FDG-PET, po wykonaniu CT 3. Stadium kliniczne I-IIB, bez widocznej masy, wczesne stadium kliniczne choroby, grupa niekorzystnego ryzyka - 6 x ABVD, a następnie IFRT 30-36 Gy na początkową masę lub Stanford V przez okres 12 tygodni na początkowe zmiany >5cm lub na zmiany resztkowe po FDG-PET, po wykonaniu CT 4. Pacjenci poniżej lub w wieku 60 lat, choroba w stadium zaawansowanym - 6 x ABVD lub Stanford V przez okres 12 tygodni, a następnie RT 36 Gy na początkowe zmiany >5cm lub na PET-pozytywne zmiany resztkowe - jeśli IPS ≥4 –eskalowana dawka BEACOPP x 4, następnie podstawowa dawka BEACOPP x 4, a następnie RT na zmiany początkowe >5cm w razie potrzeby - eskalowana dawka BEACOPP x 8, a następnie RT na zmiany początkowe >5cm w razie potrzeby
National Guideline Clearinghouse 2012r. (NGC 2012) Aktualne zalecania dotyczące leczenia chłoniaków, w tym chłoniaka Hodgkina. Zalecenia te nie obejmują populacji poniżej 18 r.ż.	Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania **interferonu α-2a** w chorobie Hodgkina. Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące: 1. Stadium kliniczne I-II, wszystkie histologie, brak niekorzystnych czynn ków ryzyka - ABVD x 2, IFRT (20 Gy) jako leczenie standardowe dla większości pacjentów - w przypadku pacjentów, którzy chcą uniknąć IFRT (głównie osoby poniżej 55 r.ż. z chorobą zlokalizowaną w jamie brzusznej lub śródpiersiu): ABVD x 2, następnie PET/CT; w przypadku gdy PET będzie negatywny zaleca się kolejne 2 cykle ABVD; jeśli PET okaże się pozytywny, zaleca się IFRT - w przypadku pacjentów, którzy odmawiają stosowania chemioterapii zaleca się zastosowanie rozszerzonego STNI - w przypadku pacjentów z niemasywnym stwardnieniem guzkowym CS IA z zajętymi węzłami chłonnymi w obszarze szyi i stawu łokciowego <3cm, zaleca się zastosowanie wyłącznie IFRT - w przypadku choroby z przewagą limfocytów, w stadium klinicznym obwodowego CS IA, zaleca się stosowanie wyłącznie IFRT 2. Stadium kliniczne I-II, wszystkie histologie, wystąpienie jakiegokolwiek niekorzystnego czynnika ryzyka - ABVD x 4, a następnie IFRT (30 Gy) - alternatywa dla pacjentów z objawami typu B lub zajęciem struktur pozawęzłowe: ABVD x 6 3. Stadium kliniczne CS III i IV, wszystkie histologie, bez widocznej masy guza - ABVD x 6-8, jeśli IPS= 0-2, wiek >60 lub pacjent odmawia leczenia schematem BEACOPP z powodu ryzyka wystąpienia niepłodności lub innej toksyczności - BEACOPP x 6 jeśli pacjent jest <60 r.ż., IPS= 3-7 - należy rozważyć zastosowanie IFRT jeśli PET wykazał obecność zmiany resztkowej 4. Stadium kliniczne CS III i IV, wszystkie histologie, choroba masywna - ABVD lub BEACOPP tak jak opisano powyżej, następnie IFRT skierowany w stronę masy - alternatywa dla pacjentów, którzy chcą uniknąć IFRT (zwłaszcza jeśli są <55 r.ż. z chorobą zlokalizowaną w śródpiersiu lub jamie brzusznej): PET/CT po zastosowanej chemioterapii i zastosowanie IFRT tylko w przypadku zlokalizowanej masy pow. >2,5 cm. Rekomendacje dotyczące nawroty choroby Hodgkina: 1. Pierwszy nawrót choroby - jeśli początkowa terapia składała się wyłącznie z radioterapii: zaleca się zastosowanie ABVD x 6-8 oraz IFRT (20-30 Gy) jeśli choroba podczas nawrotu jest zlokalizowana w innym miejscu niż na początku - jeśli początkowa terapia zawierała chemioterapię: zaleca się powtórne zastosowanie chemioterapii z GDP lub DICEP oraz dalsze leczenie przy pomocy IFRT i/lub SCT 2. Kolejny nawrót choroby - IFRT jeśli zmiana jest zlokalizowana - paliatywna chemioterapia dla pacjentów objawowych - allogeniczny przeszczep komórek macierzystych Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina guzkowego, z przewagą limfocytów: - IFRT oraz ABVD x 2
National Guideline Clearinghouse 2012r.; metody leczenia choroby Hodgkina w populacji dzieci (NGC 2012a)	Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania **interferonu α-2a** w chorobie Hodgkina. 1. Choroba pierwotna, klasyczny chłoniak Hodgkina - stan kliniczny IA i IIA, liczba zajętych węzłów chłonnych <3-4: 2-4 x OEPA, VAMP, COPP-ABV, AVPC; dodatkowo IFRT (1500 cGy-2550 cGy) - stan kliniczny IA, IIA, IB, IIIA, liczba zajętych węzłów chłonnych >3-4: 3-6 x OEPA/COPP, ABVE-PC oraz IFRT (1500 cGy-2550 cGy) - stan kliniczny IIB, IIIB, IV: 4-6 x COPP/OEPA, ABVE-PC oraz IFRT (1500 cGy-2550 cGy) lub 8 x BEACOPP
Cochrane Haematological Malignancies Group 2010r., przeglądu systematyczny randomizowanych badań klinicznych (Cochrane 2010)	Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania **interferonu α-2a** w chorobie Hodgkina. Wyniki dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina są następujące: 1. standardowym leczeniem choroby we wczesnym stadium jest od 2-6 cykli ABVD z lub bez IFRT; istnieją natomiast dwa międzynarodowe standardy dotyczące leczenia wczesnego i zaawansowanego stadium choroby z niekorzystnymi czynnikami ryzyka: ABVD lub eskalowana dawka BEACOPP (na podstawie badania Lefebvre C. 2008) 2. 8 cykli eskalowanej dawki BEACOPP uznane jest za bardziej efektywne u pacjentów z chorobą w stadium zaawansowanym od 8 cykli dawki podstawowej BEACOPP; oba te schematy są z kolei uznane za bardziej efektywne od 8 cykli COPP + ABVD (na podstawie badania Engert 2009)

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
	3. Schemat terapeutyczny składający się z eskalowanej dawki BEACOPP uznany jest za wyższy od schematu składającego się z dawek podstawowych; brak jest obecnie wniosków wskazujących na ogólne zwiększenie przeżywalności w zależności od zastosowanego schematu (na podstawie badania Federico 2009)
Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, Italian Group of Bone Marrow Transplantation 2008r. (Brusamolino 2009)	Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania **interferonu α-2a** w chorobie Hodgkina. Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące: - pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niskiego ryzyka: 3-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy - pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niekorzystnego ryzyka: 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy - pacjenci z chorobą w stadium zaawansowanym: 6-8 x ABVD; stosowanie MOPP nie jest zalecane - pacjenci > 65 r.ż. z chorobą we wczesnym stadium: 2-4-6 x ABVD, a następnie IFRT (uwaga analityka: brak określonej dawki promieniowania); przeciwskazane jest stosowanie BEACOPP ze względu na swoją toksyczność - pacjenci młodsi niż 60-65 r.ż. z nawrotem choroby lub chorobą oporna na zalecane leczenie terapią pierwszej linii, powinni otrzymać chemioterapię drugiej linii, tj. eskalowane dawki IGEV, DHAP lub ICE oraz przeszczep komórek macierzystych
European Society for Medical Oncology 2009r. Przegląd systematyczny (ESMO 2009)	Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania **interferonu α-2a** w chorobie Hodgkina. Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące: 1. Stadium wczesne choroby, IA - ABVD x 2, IFRT 30 Gy. U młodszych osób wyłączne zastosowanie chemioterapii może skutkować nieznacznie wyższą częstość nawrotów choroby, ale słabszą toksyczność długoterminową. 2. Stadium pośrednie choroby, I-IIA - ABVD x 4, IFRT 30 Gy 3. Stadium zaawansowane choroby, I-IIA - pacjenci <60 r.ż.: ABVD x 8 lub BEACOPP x 8 z zastosowaniem IFRT 30 Gy jeśli zmiana większa niż 1,5 cm - pacjenci >60 r.ż.: ABVD 4. Nawrót choroby - w przypadku pierwszego nawrotu choroby: wysokie dawki DHAP lub IGEV; zastosowanie przeszczepu komórek macierzystych pozostaje kwestią wyboru - przeszczep komórek macierzystych o zmniejszonym natężeniu powinien zostać rozważony u osób młodych, pacjentów czułych na chemioterapię, w stanie ogólnym dobrym po wcześniej zastosowanym leczeniu (II-IIIB) - chemioterapia oparta o gemcytabinę zalecana jest w opiece paliatywnej Rekomendacje dotyczące chłoniak Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów: 1. Stadium kliniczne IA, grupa niskiego ryzyka - samodzielna radioterapia: 30 Gy IFRT 2. Inne stadia kliniczne - postępowanie jest identyczne jak we wszystkich stadiach klinicznych chłoniaka klasycznego, z wyłączeniem stadium IA z grupą niskiego ryzyka 3. Nawroty choroby - w przypadku zmiany zlokalizowanej, należy zastosować rytuksymab - u pacjentów z bardziej zaawansowanym nawrotem choroby wymagana jest terapia ratująca życie, łączona z rytuksymabem.
Australian Government. National Health and Medical Research Council 2005r. (NHMRC 2005)	Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania **interferonu α-2a** w chorobie Hodgkina. Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina są następujące: 1. Wczesne stadium chłoniaka Hodgkina Chorobę należy określić pod kątem korzystnych i niekorzystnych właściwości i na tej podstawie określić leczenie. Wszystkie podtypy choroby Hodgkina powinny być leczone za pomocą schematu terapeutycznego, który obejmuje swoim zakresem leczenie śledziony, węzłów chłonne okolic przepony i aorty przy pomocy chemioterapeutyków i radioterapii bądź niepełnego węzłowego napromieniowania. Zalecany schemat chemioterapii to 4 -6 cykli ABVD. 2. Chłoniak Hodgkina w stadium zaawansowanym Chemioterapia schematem ABVD jest zalecana jako standardowe leczenie i uznana jest za lepszą od MOPP ABVD lub hybrydowej MOPP/ABV z powodu mniejszej toksyczności. Minimalna ilość cykli wymaganych do podania to 6. Dodatkowo zalecane jest zastosowanie 2 cykli po ukończenia standardowego leczenia w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie choroby. Zaleca się stosownie schematu BEACOPP w dawce standardowej u wszystkich pacjentów przed ukończeniem 65 r.ż. z chorobą Hodgkina w stadium zaawansowanym, należących do grupy niekorzystnego ryzyka. Radioterapia nie jest rekomendowana po zastosowaniu ww. chemioterapii jako leczenie rutynowe u pacjentów z nierozległą chorobą Hodgkina, w stadium zaawansowanym, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Radioterapia zalecana jest u pacjentów z rozległą chorobą Hodgkina lub u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na zastosowanie leczenie chemioterapią. W przypadku rozległej choroby należy podać min. 6 cykli chemioterapii. 3. Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego Stadium I-II A chłoniaka Hodgkina o typie włóknienia guzkowego powinien być leczony przy pomocy radioterapii. 4. Pierwotnie oporna choroba Hodgkina Ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie należy przeprowadzić za pomocą badania tomografii komputerowej i pozytywnej tomografii emisyjnej.
German Hodgkin Study Group	Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania **interferonu α-2a** w chorobie Hodgkina. Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina są następujące:

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
2005 r. (GHSG 2005)	- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niskiego ryzyka: 3-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy - pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niekorzystnego ryzyka: 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy - pacjenci z chorobą w stadium zaawansowanym: ABVD - pacjenci z chorobą pierwotnie progresywną lub nawrotem choroby: chemioterapia o wysokiej dawce (HDCT – high-dose chemotherapy): BEAM, DHAP oraz autologiczny przeszczep komórek macierzystych
Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) (rekomendacje dotyczą wyłącznie agresywnej postaci mastocytozy układowej)	
Polska Unia Onkologii 2011 r., zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, w tym w agresywnej mastocytozie układowej (PUO 2011)	Na obecnym etapie wiedzy zaleca się rozpoczynanie leczenia agresywnych postaci choroby za pomocą interferonu α-2b, zwykle w skojarzeniu z kortykosteroidami. **Interferon α** jest często uważany za lek cytoredukcyjne pierwszego rzutu w terapii objawowej mastocytozy układowej. W przypadku oporności lub nietolerancji interferonu α bądź konieczności szybkiego zmniejszenia masy guza w I linii leczenia stosuje się również kladrybinę. Pozytywne doświadczenia w leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych chorych z obecną mutacją wrażliwą na ich działanie zaowocowały zatwierdzeniem przez FDA imatynibu w dawce 400 mg/d. do leczenia dorosłych chorych na agresywną mastocytozę bez mutacji KITD816V lub z nieznanym stanem mutacji KIT. Większość pacjentów z obecną mutacją onkogenu FIP1L1-PDGFRα odpowiada na leczenie imatyn bem w dawce 100 mg/d. Wyniki badań imatyn bu i nilotynibu wykazują jednak ich niewie ką przydatność u większości chorych na mastocytozę (z obecną mutacją KITD816V). W badaniach **dazatynibu** wykazano pewną skuteczność tej substancji u chorych z obecną mutacją KITD816V, jednak liczba danych jest zbyt mała. Trwają intensywne badania midostaurinu (PCK412), aktywnego wobec mutantów KIT D816Y oraz D826V. Badania 1. i 2. fazy dają nadzieję na przełom w leczeniu mastocytozy, choć na obecnym etapie wiedzy nie można określi ć docelowej grup y pacjentów, którzy potencjalnie odniosą korzyść z tej terapii. Obiecujące wstępne wyniki w badaniach na zwierzętach uzyskano też, stosując masitinib, inhibitor kinazy tyrozynowej aktywny wobec kinaz KIT, PDGFR i LYN. Istnieją ponadto pojedyncze doniesienia o skuteczności cyklosporyny A w skojarzeniu z metyloprednizolonem, hydroksymoczn ka oraz talidomidu.
Dania mastocytoza układowa, przegląd systematyczny (Andersen 2012)	- aktualnie nie istnieje żadne rekomendowane leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej - najlepiej zbadaną interwencją są **interferon α** (bez wskazania na interferon α-2a lub 2b) oraz kladrybina
Opinia ekspercka dot. leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej (Arock 2008)	Leczenie polega na leczeniu objawowym głównie w oparciu o leki przeciwhistaminowe (H1 i H2) oraz leczeniu przeciwrozrostowym w oparciu o **interferon α** (bez rozróżnienia czy interferon α-2a czy 2b) w połączeniu z kortykosteroidami. W ki ku przypadkach pacjentów bez mutacji D816V KIT imatynib lub masytynib mogą wykazywać skuteczność.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **nie odnaleziono** informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych przedmiotowych technologii medycznych w niniejszych wskazaniach.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: interferon, dasatinib.

Data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2014 r.

5. Analiza *kliniczna*

5.1. *Metodologia analizy klinicznej*

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 17 stycznia 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostatały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostatały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 8 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2)	
Populacja: pacjenci z guzami złośliwymi z komórek tucznych w tym pacjenci z agresywną mastocytozą układową oraz pacjenci z guzami z komórek tucznych	-
Interwencja: interferon α-2a, dazatyn b	-
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące chlorochinę z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
Rodzaj badania: – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z *follow up* umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-
Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81)	
Populacja: pacjenci z chorobą Hodgkina	-
Interwencja: interferon α-2a	-
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące chlorochinę z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
Rodzaj badania: – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe,	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z *follow up* umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie

Opis	Komentarz
– badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-

Choć dołożono starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia warunków przeglądu systematycznego.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2)

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność interferonu α-2a lub dazatynibu w populacji chorych z guzami z komórek tucznych.

Odnaleziono wyłącznie dane dotyczące stosowania interferonu α-2a lub dazatynibu w populacji chorych z agresywną postacią mastocytozy układowej.

Interferon α-2a

Odnaleziono wyłącznie 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%)).

Dazatynib

Łącznie odnaleziono dwie publikacje dotyczące oceny skuteczności dazatynibu u pacjentów z mastocytozą układową, w tym w agresywnej postaci mastocytozy układowej.

Odnaleziono badanie II fazy do którego włączono 33 pacjentów z mastocytozą układową w tym 9 pacjentów z agresywną postacią choroby. Dazatynib podawano w dawce 140 mg / dzień, w jednej lub dwóch dzielonych dawkach w 28 dniowych cyklach leczenia. Jedynie dla punktu końcowego poprawa dotycząca objawów choroby przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z agresywna postacią choroby. Poprawę dotyczącą objawów choroby w ocenie lekarza zaobserwowano u 3 pacjentów z agresywną postacią choroby (33,3%) (Verstovsek 2008).

Odnaleziono również publikację Purtill 2008 stanowiącą opis 4 pacjentów z mastocytozą układową, u jednego z których stwierdzono postać agresywną choroby. Pacjent leczony był dazatynibem w dawce 70-110 mg / 2 x dzień przez okres 2 miesięcy. Nie uzyskano istotnej poprawy stanu pacjenta, jedynie redukcję rozmiaru śledziony.

5.2.2. Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81)

Nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących oceny skuteczności interferonu α-2a w chorobie Hodgkina.

5.3. Bezpieczeństwo

Interferon α-2a

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

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), palpitacje (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).

Dazatynib

Spośród poważnych działań niepożądanych u chorych w zaawansowanych stadiach choroby obserwowano zahamowanie czynności szpiku przejawiające się małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (III i IV stopnia). Mielosupresja ta miała charakter odwracalny. Supresja czynności szpiku wiązała się z: krwawieniami, najczęściej z przewodu pokarmowego (< 1 % chorych wystąpiło ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym). Dazatynib powodował retencję płynów (również z wysiękiem płynów do opłucnej i/lub osierdzia). Dazatynib może wydłużać czas polaryzacji komór serca, co manifestuje się wydłużeniem odcinka QT. Poza tym obserwowano m.in. zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze), sepsę, gorączkę o charakterze neutropenicznym, zaburzenia żołądkowo jelitowe (nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka), wysypki, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca (Podlewski 2010).

6. Analiza ekonomiczna

Brak danych.

7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

Tabela 9. Koszty finansowania interferonu α-2a w przedmiotowych wskazaniach w latach 2012 – 2013.

Rok	Kod rozpoznania	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C81.0	1	4	100 448,25
2012	C81.1	1	1	9 667,20
2012	C81.2	1	1	21 751,20
2012	C81.7	1	2	103 318,20

Rok	Kod rozpoznania	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C81.9	1	3	149 992,65
2012	C96.2	-	3	91 714,86
2013	C81.0	2	2	131 111,40
2013	C81.1	1	2	108 756,00
2013	C81.9	1	1	43 502,40
2013	?	?	2	53 389,00

Dane dla roku 2013 dotyczą pierwszego półrocza. Zastrzeżenia budzi jakość danych dotycząca liczby złożonych wniosków o refundację, która w kilku przypadkach jest niższa od liczby wydanych zgód.

Do dnia przekazania raportu nie otrzymano danych dotyczących aktualnego stanu finansowania dazatynibu ze środków publicznych.

7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z ChPL leków, ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego.

Tabela 10. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania interferonu α-2a wnioskowanych technologii w chorobie Hodgkina

Wariant	DDD / j.m.	Cena za j.m. / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
podstawowy	2 (WHO)	35,23	168 (ChPL)	684
minimalny	1,5 (ChPL)	35,23	84 (ChPL)	684
maksymalny	36 (ChPL)	35,23	360 (ChPL)	684

Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania dazatynibu w guzach złośliwych z komórek tucznych

Wariant	DDD / g	Cena za g / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
podstawowy	0,1 (ChPL)	4 903,40	360 (ChPL)	78
minimalny	0,1 (ChPL)	4 903,40	360 (ChPL)	76
maksymalny	0,18 (ChPL)	4 903,40	360 (ChPL)	78

Tabela 12. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania interferonu α-2a w guzach złośliwych z komórek tucznych

Wariant	DDD / g	Cena za g / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
podstawowy	2	35,23	168	78
minimalny	1,5	35,23	84	76
maksymalny	36	35,23	360	78

7.2. Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe wartości przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 13. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Interferon α-2a	Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81)	**podstawowy**	8 096 699,52
		minimalny	3 036 262,32
		maksymalny	312 301 267,20

Tabela 14. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Dazatynib	Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki	**podstawowy**	13 768 747,20
		minimalny	13 415 702,40

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
	limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2)	maksymalny	24 783 744,96
Interferon α-2a	Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2)	**podstawowy**	923 307,84
		minimalny	337 362,48
		maksymalny	35 613 302,40

7.3. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi odzwierciedlenie danych epidemiologicznych.

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu α-2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 8 mln PLN (3 mln PLN – 312 mln PLN).

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu α-2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z chorobą Hodgkina wyniósł ok. 0,9 mln PLN (0,3 mln PLN – 37 mln PLN).

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania dazatynibu z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 14 mln PLN (13 mln PLN – 24 mln PLN).

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

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania przedmiotowych technologii medycznych ze środków publicznych w innych krajach.

Data wyszukiwania: 28.01.2014.

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2); nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81) oraz podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o 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.)

Problem zdrowotny

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) należą do grupy chorób określanych jako mastocytoza, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach. Do kodu ICD10 C96.2 zaliczają się następujące dwa wskazania szczegółowe: agresywna mastocytoza układowa oraz guzy z komórek tucznych (mięsak mastocytowy).

Agresywną mastocytozę układową charakteryzuje nacieczenie przez mastocyty wielu narządów, powodujące ich uszkodzenie i zaburzenie funkcji. Odznacza się zagrażającą życiu dysfunkcji narządów na skutek nacieczenia mastocytów.

Mięsak mastocytowy to inwazyjny, jednoogniskowy guz mastocytowy z nisko zróżnicowanych mastocytów.

Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LP HL lymphocyte predominance)

Występuje rzadko – około 5%. Klinicznie zwykle w postaci zlokalizowanej. Przebieg jest powolny, wznowy choroby późne. Uzyskuje się 90% 15-letnich przeżyć. Obecnie uważa się, że jest to jednostka chorobowa bliższa chłoniakom grudkowym niż klasycznej ziarnicy złośliwej. Komórki nowotworowe tego typu chłoniaka różnią się od typowych komórek nowotworowych i wykazują obecność innych antygenów.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (classical Hodgkin lymphoma):

- Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego (NS, nodular sclerosis) – najczęstsza postać ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się da podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykazuje gorsze rokowania.
- Chłoniak Hodgkina, typ mieszanokomórkowy (MC, mixed cellularity) – drugi co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.
- Chłoniak Hodgkina, z dużą ilością limfocytów (lymphocite rich) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, nie dający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.
- Chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (LD, lymphocyte depletion) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą.

Opis wnioskowanej technologii

Interferon α-2a

Interferony wykazują silne właściwości antyproliferacyjne wobec niektórych komórek, wpływają na ich różnicowanie oraz działają stymulująco na układ immunologiczny. Hamują tworzenie naczyń krwionośnych (angiogenezę). Rekombinowany interferon α różni się od naturalnego brakiem bocznych łańcuchów cukrowych (glikolizacji), co jednak nie wpływa na jego aktywność biologiczną.

Dazatynib

Dazatynib należy do grupy inhibitorów kinazy proteinowej. Hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora PDGFβ.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne:

- choroba Hodgkina (ICD10: C81): Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Chlorambucilum; Cisplatinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Cytarabinum depocyte; Dacarbazinum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Fludarabini phosphas; Hydroxycarbamidum; Ifosfamidum; Melphalanum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Thiotepa; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum
- guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2): Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Cisplatinum; Cladribinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Dacarbazinum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Idarubicini hydrochloridum; Ifosfamidum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Tioguaninum; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum

Jako komparatory dla interferonu α-2a w odnalezionej publikacji w wskazaniu agresywna postać mastocytozy układowej stosowano: hydroksymocznik, imatynib, 2-chlorodeoksyadenozynę

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność interferonu α-2a lub dazatynibu w populacji chorych z guzami z komórek tucznych.

Odnaleziono wyłącznie dane dotyczące stosowania interferonu α-2a lub dazatynibu w populacji chorych z agresywną postacią mastocytozy układowej.

Interferon α-2a

Odnaleziono wyłącznie 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%)).

Nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących oceny skuteczności interferonu α-2a w chorobie Hodgkina.

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

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), palpitacje (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, 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, układu nerwowego, układu krążenia, 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.

Dazatynib

Łącznie odnaleziono dwie publikacje dotyczące oceny skuteczności dazatynibu u pacjentów z mastocytozą układową, w tym w agresywnej postaci mastocytozy układowej.

Odnaleziono badanie II fazy do którego włączono 33 pacjentów z mastocytozą układową w tym 9 pacjentów z agresywną postacią choroby. Dazatynib podawano w dawce 140 mg / dzień, w jednej lub dwóch dzielonych dawkach w 28 dniowych cyklach leczenia. Jedynie dla punktu końcowego poprawa dotycząca objawów choroby przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z agresywna postacią choroby. Poprawę dotyczącą objawów choroby w ocenie lekarza zaobserwowano u 3 pacjentów z agresywną postacią choroby (33,3%) (Verstovsek 2008).

Odnaleziono również publikację Purtill 2008 stanowiącą opis 4 pacjentów z mastocytozą układową, u jednego z których stwierdzono postać agresywną choroby. Pacjent leczony był dazatynibem w dawce 70-110 mg / 2 x dzień przez okres 2 miesięcy. Nie uzyskano istotnej poprawy stanu pacjenta, jedynie redukcję rozmiaru śledziony.

Spośród poważnych działań niepożądanych u chorych w zaawansowanych stadiach choroby obserwowano zahamowanie czynności szpiku przejawiające się małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (III i IV stopnia). Mielosupresja ta miała charakter odwracalny. Supresja czynności szpiku wiązała się z: krwawieniami, najczęściej z przewodu pokarmowego. Dazatynib powodował retencję płynów. Dazatynib może wydłużać czas polaryzacji komór serca, co manifestuje się wydłużeniem odcinka QT. Poza tym obserwowano m.in. zakażenia, sepsę, gorączkę o charakterze neutropenicznym, zaburzenia żołądkowo jelitowe, wysypki, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w chorobie Hodgkina, żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania interferonu α-2a w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono 3 rekomendacje postępowania klinicznego (w tym jedna polska – PUO 2013) w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Interferon α (bez rozróżnienia na interferon α-2a i 2b) wymieniany jest w

dwóch z nich jako opcja leczenia. Rekomendacja Andersen 2012 oparta o przegląd systematyczny podkreśla, że obecnie nie jest rekomendowane żadne konkretne leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej, a leczenie interferonem stanowi jedną z najlepiej zbadanych opcji. Polskie rekomendacje leczenia agresywnej mastocytozy układowej zalecają stosowanie interferonu α-2b.

Jedna z odnalezionych rekomendacji (PUO 2011) odnosiła się do stosowania dazatynibu w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Dazatynib wykazał pewną skuteczność u chorych z obecną mutacją KITD816V jednak liczba danych jest zbyt skromna do wydania rekomendacji na temat stosowania dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Polskie rekomendacje dotyczące leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej są zgodne z zapisami podręcznika Interna Szczeklika (Szczeklik 2013).

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji leczenia guzów z komórek tucznych.

Oszacowanie kosztów NFZ

Oszacowania kosztów refundacji interferonu α-1b i dazatynibu w przedmiotowych wskazaniach dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z ChPL leków, ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu α-2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 8 mln PLN (3 mln PLN – 312 mln PLN).

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu α-2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z chorobą Hodgkina wyniósł ok. 0,9 mln PLN (0,3 mln PLN – 37 mln PLN).

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania dazatynibu z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 14 mln PLN (13 mln PLN – 24 mln PLN).

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

Andersen 2012	Christen Lykkegaard Andersen, Thomas Kielsgaard Kristensen, Marianne Tang Severinsen, Michael Boe Møller, Hanne Vestergaard, Olav J. Bergmann, Hans Carl Hasse balch, Ole Weis Bjerrum; Systemic mastocytosis – a systematic review, Dan Med J 2012;59(3):A4397
Arock 2008	Pr Michel AROCK, 2008, Aggressive systemic mastocytosis, oprha.net Nr ORPHA98850
BCSH, BSBMT 2013	Collins P.G., Parker N.A., Pocock C., Kayani I., Sureda A., Illidge T., Ardeshna K., Linch C.D., Peggs S.K., on behalf of British Committee for Standards in Haematology, and the British Society of Blood and Marrow Trabsplantation. Guidline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology 2014; 164:39-52.
Brusamolino 2009	Brusamolino E., Bacigalupo A., Barosi G., Biti G., Gobbi G.P., Levis A., Marchetti M., Santoro A., Zinzani L.P., Tura S. Classical hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Heamtology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow up. Haematologica 2009; 94(4):550-565.
Cochrane 2010	Bauer K. Herbst C., Brillant C., Kluge S., Skoetz N., Engert A. Eleventh Biannual report of the Cochrane Malignancies Group: Focus on Hodgkin Lymphoma. Journal of the National Cancer Institute 2010; 102(12).
ESMO 2009	D.A. Eichenauer, A. Engert, M. Dreyling. Clinical Practice Guidelines. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2011; 22(6):55-58
GHSG 2005	Klimm B., Diehl V., Pfistner B., Engert A. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). European Journal of Haematology 2005; 75(66):125-134.
NCCN 2013	National Comprehensive Caner Network. NCCN Clinical Practice Guideline Hodgkin Lymphoma. 2013
NCI 2013	Mark J. Levis, Eric J. Seifter, Adult Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®), Last Modified: 07/30/2013 http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthodgkins/HealthProfessional/page4
NGC 2012	Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Lymphoma. Edmonton (Alberta): A berta Health Services, Cancer Care; 2012 Sep. 78 p. (Clinical practice guideline; no. LYHE-002).
NGC 2012a	Terezakis SA, Metzger ML, Constine LS, Hodgson DC, Schwartz CL, Advani R, Flowers CR, Hoppe BS, Ng A, Roberts KB, Shapiro R, Wilder RB, Yunes MJ, Expert Panel on Radiation Oncology-Lymphoma. ACR Appropriateness Criteria® pediatric Hodgkin lymphoma. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2012. 16 p.
NHMRC 2005	Australian Government. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia / Australian Cancer Network 2005; 147-170.
Podlewski 2009	J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
PUO 2011	Skotnicki Aleksander B, Zdziarska Joanna. Mastocytoza. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2011.
PUO 2013	Wróbel Tomasz. Chłoniak Hodgkina. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013.
Szczeklik 2013	Szczekl k. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; 1713-1719.

Załącznik 1.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
Bleomycin i sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk., 15000 IU/fiolkę, 1 fio ka a 10 ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	C81; C96.2
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	14,46	C81; C96.2
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,9	43,37	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	173,47	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270	283,5	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		22,68	14,46	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		46,44	43,37	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		140,4	130,1	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		187,92	173,47	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270	283,5	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726		15,66	14,46	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	43,37	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,9	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		149,43	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		17,46	14,46	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,2	43,37	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		199,24	173,47	
	Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzyk., 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	14,46	
	Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzyk., 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	43,37	
	Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzyk., 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432		102,29	107,4	
Chloram-bucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg, 25 tabl., 5909990345618	1099.0, Chlo-rambucilum	259,2	272,16	C81
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	C81; C96.2
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820		21,6	22,68	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837		37,8	39,69	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600		8,64	9,07	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631		34,56	36,29	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648		67,5	70,88	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745		8,64	9,07	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769		34,56	36,29	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772		66,96	70,31	
Cladribinum	BIODRIBIN, r-r do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	C96.2
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.; 1010.1, Cyclophosphamidum inj.	72,52	76,15	C81; C96.2
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzyk., 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913		14,58	15,31	
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzyk., 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019		54,96	57,71	
Cytarabinum	Alexan, r-r do wstrzyk., 500 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990181216	1011.1, Cytarabinum; 1011.2, Cytarabinum depocyte	42,12	44,23	C81; C96.2
	Alexan, r-r do wstrzyk., 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990181223		84,24	88,45	
	Alexan, r-r do wstrzyk., 0,05 g/ml, 1 fiol.a 40 ml, 5909990624935		168,48	176,9	
	Alexan, r-r do wstrzyk., 100 mg/5ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990640188		8,42	8,84	
	Cytarabine Kabi, r-r do wstrzyk. lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909991028084		8,42	8,84	
	Cytarabine Kabi, r-r do wstrzyk. lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991028091		42,12	44,23	
	Cytarabine Kabi, r-r do wstrzyk. lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991028107		84,24	88,45	
	Cytarabine Kabi, r-r do wstrzyk. lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909991028138		168,48	176,9	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzyk., 100 mg, 1 amp. (+1 rozp.), 5909990154715		11,03	11,58	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzyk., 500 mg, 1 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990314515		42,12	44,23	
	Cytosar, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzyk., 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990314614		84,24	88,45	
	DepoCyte, zawiesina do wstrzyk., 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990219278		6318	6633,9	C81
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76	C81; C96.2
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020		310,07	325,52	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76	
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,5	81,38	
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum; 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	10,93	9,07	C81; C96.2
	Adr blastina PFS, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,56	
	Adr blastina R.D., proszek i rozp. do sporządzania r-ru do wstrzyk., 10 mg, 1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml), 5909990235612		10,93	9,07	
	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia r-ru do wstrzyk., 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,56	
	BIORUBINA, r-r do wstrzyk. i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517		8,96	9,07	
	Caelyx, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990983018		1836	1927,8	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011		9,01	9,07	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028		43,2	45,36	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837		86,4	90,72	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844		172,8	181,44	
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,07	
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,14	
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474		38,88	40,82	
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481		103,68	108,86	
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535		138,24	145,15	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393		36,73	38,57	
	Myocet, proszek, dyspersja i rozp. do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składn ki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559		4297,32	4512,19	
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	C81; C96.2
	Epimedac, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503		64,8	68,04	
	Epimedac, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527		97,2	102,06	
	Epimedac, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534		189	198,45	
	Epimedac, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541		378	396,9	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313		35,64	37,42	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320		180,36	189,38	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337		361,8	379,89	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344		723,6	759,78	
	Epirubicin Accord, r-r do wstrzyk. lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373		31,32	32,89	
	Epirubicin Accord, r-r do wstrzyk. lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397		96,12	100,93	
	Epirubicin Accord, r-r do wstrzyk. lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403		367,2	385,56	
	Episindan, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275		33,67	35,35	
	Episindan, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299		181,15	190,21	
	Episindan, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305		199,15	209,11	
	Episindan, r-r do wstrzyk., 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312		370,83	389,37	
	Farmorubicin PFS, r-r do wstrzyk. i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (szklana), 5909990752416		32,4	34,02	
	Farmorubicin PFS, r-r do wstrzyk. i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515		138,24	145,15	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	11,34	C81; C96.2
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115		21,6	22,68	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214		43,2	45,36	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313		86,4	90,72	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania r-ru do wstrzyk. i infuzji, 50 mg, 5 fiol., 5909990683567	1017.1, Fludarabinum inj; 1017.2, Fludarabinum p.o.	406,08	426,38	C81
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 15 tabl., 5909991183318		1247,81	1310,2	
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl., 5909991183325		1663,74	1746,93	
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania r-ru do wstrzyk. lub infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990082377		291,6	306,18	
Hydroxy-carbami-dum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,81	C81
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927		86,12	67,81	
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, r-r do wstrzyk., 1 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	C96.2
	Idarubicin Teva, r-r do wstrzyk., 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 5909990802807		575,1	603,86	
	Zavedos, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzyk., 5 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990236114		410,4	301,93	
	Zavedos, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzyk., 10 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990236213		766,8	603,86	
Ifosfa-midum	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzyk., 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	C81; C96.2
	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzyk., 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	228,5	
Melpha-lanum	A keran, tabl. powl., 2 mg, 25 tabl., 5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	326,59	C81
Mercapto-purinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	C81; C96.2
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj., 1028.3, Methotrexatum p.o	378	396,9	C81; C96.2
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		8,09	8,49	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		16,18	16,99	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		32,36	33,98	
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619		16,19	16,99	
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346		64,8	67,96	
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu r-ru do infuzji, 15 mg, 1 fiol., 5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	551,12	C81
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol., 5909990893553		3499,2	3674,16	
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg, 25 tabl., 5909990185214	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	C96.2
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozp. do sporządzania r-ru do wstrzyk., 5 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	C81; C96.2
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozp. do sporządzania r-ru do wstrzyk., 1 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	C81; C96.2
	Vincristine Teva, r-r do wstrzyk., 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493		26,19	27,5	
	Vincristine Teva, r-r do wstrzyk., 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523		125,71	132	
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj; 1042.2, Vinore binum p.o.	648	612,36	C81; C96.2
	Navelbine, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990173624		2916	3061,8	
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016		174,59	183,32	
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115		261,88	274,97	
	Navirel, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325		745,2	612,36	
	Navirel, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349		1490,4	1564,92	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, 5909990668045		64,8	61,24	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990668052		291,6	306,18	