



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

Peginterferon alfa 2a
w rozpoznaniach zakwalifikowanych do
kodu ICD-10: C96.7

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-5/2014

Warszawa, luty 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców, m.in.: Roche Registration Limited

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorców innych niż wnioskodawca/podmiotu odpowiedzialnego dla ocenianej technologii o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration Limited

Zastosowane skróty:

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AHS – Alberta Health Services

ALL – (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna

AML – (ang. *Acute Myeloid Leukemia*) ostra białaczka szpikowa

Ara-C – cytarabina, arabinozyd cytozyny,

ASBMT – American Society for Blood and Marrow Transplantation

ATC – (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

BPDCN (ang. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) - nowotwór z blastycznych plazmocytoidnych komórek dendrytycznych

BSH – British Society for Hematology

c.i.v. – (ang. *continuous intravenous*) w ciągłym wlewie dożylnym

CCO – Cancer Care Ontario

CBF - (ang. *core binding factor*)

CEL - przewlekła białaczka eozynofilowa

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

CML – (ang. *Chronic Myeloid Leukemia*) przewlekła białaczka szpikowa

CMML – (ang. *Chronic Myelomonocytic Leukemia*) przewlekła białaczka mielomonocytowa

CR rate/CR – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja

DDD – (ang. *Defined Daily Dose*) dobowy dawka leku

DNR - daunorybicyna

ELN – European LeukemiaNet

EMA – European Medicine Agency

ESMO – European Society for Medical Oncology

FAB – (ang. *French-American-British Classification*) klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska

FDA – Food and Drug Administration

G-CSF – (ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

GMCCN – Greater Manchester and Cheshire Cancer Network

GM-CSF – (ang. *Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

HCR – (ang. *Hematologic Complete Response*) całkowita remisja hematologiczna

HES - zespół hipereozynofilowy

HSCT – (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

i.v. – (ang. *intravenous*) podanie dożylnie

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MDS – (ang. *Myelodysplastic Syndrome*) zespoły mielodysplastyczne

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NNH – (ang. *Number Needed to Treat*)

OUN – Ośrodkowy Układ Nerwowy

p – (ang. *p-value*) prawdopodobieństwo testowe

PBMC - (ang. *peripheral blood mononuclear cells*), komórki jednojądrzaste krwi obwodowej

PUO – Polska Unia Onkologii

RD – (ang. *Risk Difference*) różnica ryzyk

RR – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne

s.c. – (łac. *sub cutem*) podskórnice

SM - (ang. *systemic mastocytosis*) mastocytoza układowa

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TGA – *Therapeutic Goods Administration*

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

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

AML – angiomyolipoma

BPDCN (ang. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) - nowotwór z blastycznych plazmocytoidnych komórek dendrytycznych

LAM - limfangioleiomiomatoza

mTOR – ang. *mammalian target of rapamycin*, kinaza mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

TSC - stwardnienie guzowate

VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	6
2.1.1. Liczebność populacji wnioskowanej	8
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory	8
2.2.1. Interwencja	8
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	8
2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane	9
2.2.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej	10
2.2.3. Komparatory	11
3. Opinie ekspertów	12
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	12
4.1. Rekomendacje kliniczne	12
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
5. Analiza kliniczna	20
5.1. Metodologia analizy klinicznej	20
5.2. Wyniki analizy klinicznej	21
5.3. Bezpieczeństwo	21
6. Analiza ekonomiczna	23
7. Analiza wpływu na budżet	23
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
7.2. Zestawienie rocznych kosztów	24
7.3. Oszacowanie kosztów	24
7.4. Ograniczenia	25
7.5. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	25
8. Podsumowanie	25
9. Piśmiennictwo	28
9.1. Strategia wyszukiwania	30

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

15-10-2013
MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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:

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających peginterferon alfa 2-a refundowanych w wybranych wskazaniach na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192	1074.1, Peginterferonum alfa 2a
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260	
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	

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

Rozpoznania zakwalifikowane do kodu ICD-10: C96.7 (inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Roche Registration Ltd.

2. Problem decyzyjny

W korespondencji z dnia 15 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 wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

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 oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań peginterferonu alfa 2a oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

Rozdzielność wskazań

Peginterferon α -2a: wnioskowane wskazanie nie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach leku.

2.1. Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny podania peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7 - inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Kod ICD-10 C96 opisuje następującą grupę rozpoznań:

C96 - Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.0 Choroba Letterera-Siwego

C96.1 Histiocytoza złośliwa

C96.2 Guzy złośliwe z komórek tucznych

C96.3 Prawdziwy chłoniak histiocytarny

C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.9 Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nie określone

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednoznacznie określonych wskazań opisanych kodem C96.7. W związku z tym wystąpiono z prośbą o wyjaśnienie kwestii wskazań do ekspertów z dziedziny onkologii i hematologii.

Eksperci stwierdzili, że istnieje problem jednoznacznego przyporządkowania wskazania ze względu na ciągłe zmiany i rozwój klasyfikacji ICD. W jednej z otrzymanych opinii stwierdza się iż: „od 2011 r. w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 104 przypadki tak zakwalifikowane, lecz w kartach zgłoszeń aż w 62% przypadków nie było rozpoznania patomorfologicznego. Dane z lat 2012 i 2013 są niekompletne. W przypadkach, w których było rozpoznanie, znajdowały się b. różne choroby: histiocytoza, mięsak z komórek tucznych, białaczki szpikowe, zespoły mielodysplastyczne, zespół hipereozynofilowy, choroba Lettera-Siwego, nawet rak BNO”. Ponadto, ekspert wskazuje, iż w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego (Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie) przedmiotowym kodem oznacza się "nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych" (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm).

Z związku z powyższym w analizie problemu zdrowotnego szerzej przedstawiono charakterystykę nowotworów z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych.

Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (BPDCN, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)

Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek jest złośliwym rozrostem z prekursorów plazmocytydnych komórek dendrytycznych, który wyjściowo rozwija się w skórze, a następnie zajmuje wtórnie węzły chłonne, krew obwodową oraz szpik. Plazmocytydne komórki dendrytyczne w prawidłowo funkcjonującym organizmie ludzkim produkują interferon typu 1, wspomagając obronę przed wirusami. Niedawno stwierdzono także, że zarówno plazmocytydne, jak i mieloidalne komórki dendrytyczne wywodzą się od wspólnego prekursora komórki dendrytycznej.

Nowotwór ten jeszcze do niedawna był znany pod wieloma nazwami, m.in.: Chłoniak z blastycznych komórek NK (natural killer) – plastic NK-cell lymphoma, agranularny CD4+/CD56+ nowotwór

hematodermiczny (agranular CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm). Do chwili obecnej jest także często mylnie rozpoznawany jako czerniak, ostra białaczka szpikowa o prezentacji pozaszpikowej (AML, myeloid sarkoma) czy skórny chłoniak z limfocytów T lub NK (T/NK-NHLs, T/NK-non Hodgkin lymphomas), gdyż obraz kliniczny, jak i cechy immunofenotypowe tego nowotworu czasami przypominają powyższe jednostki. W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. wspomniana jednostka chorobowa została przypisana do nowotworów przypominających plazmocytydne komórki dendrytyczne i umieszczono ją w rozdziale dotyczącym „ostrych białaczek szpikowych oraz związanych z nią nowotworów komórek prekursorowych”.

Epidemiologia

BPDCN nie koreluje z konkretną rasą ani grupą etniczną. Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:1), a wiek, w którym choroba dotyka chorych, to zwykle 7. dekada życia, chociaż może wystąpić także u dzieci. W Stanach Zjednoczonych częstość rozpoznania szacuje się na mniej niż 50 przypadków rocznie.

Patogeneza

Patogeny tego nowotworu jeszcze nie poznano – nie potwierdzono wpływu zakażenia wirusem Epsteina–Barr. BPDCN charakteryzują się koekspresją antygenów CD4, CD56, CD43, CD45RA, CD45 przy braku ekspresji innych mieloidalnych lub limfoidalnych markerów liniowych, pierwotnym zajęciem skóry i wtórnym szpiku kostnego oraz agresywnym przebiegiem klinicznym. Zdarzają się jednak postacie nietypowe, np. bez ekspresji antygenu CD56.

Obraz kliniczny

Skóra jest zwykle pierwszym umiejscowieniem choroby u prawie wszystkich chorych. Zdarzają się jednak postacie bez jej zajęcia. Zmiany skórne mogą być zróżnicowane – od pojedynczych do mnogich; od plamek, sinych wykwitów przypominających podbiegnięcia krwawe do guzków. Po okresie wystąpienia zmian skórnych dochodzi do fazy uogólnienia się choroby w postaci zajęcia węzłów chłonnych, szpiku i krwi obwodowej, co powoduje pojawienie się cytopenii obwodowych (zwłaszcza małopłytkowości).

Leczenie i rokowania

Podstawą metodą leczenia chorych na BPDCN jest chemioterapia: wielolekowe schematy chemioterapii, które są stosowane zarówno w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, limfatycznej, jak i chłoniaków, umożliwiają uzyskanie remisji u 80-90% chorych. Po początkowym okresie remisji następuje wznowa choroby, często w skórze, w tkankach miękkich oraz nierzadko w ośrodkowym układzie nerwowym, co prowadzi do szybkiego pogorszenia się stanu chorego, a w fazie białaczkowej doprowadza do jego śmierci. Postęp choroby jest agresywny, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi 12-14 miesięcy i nie zależy od początkowego obrazu klinicznego. Długotrwałe przeżycia występują w nielicznych przypadkach zastosowania programów chemioterapii wykorzystywanych w leczeniu ostrych białaczek skojarzona z allogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek hematopoetycznych.

[Targoński 2013, Jamroziak 2012]

Klasyfikacja nowotworów wg WHO

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

Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z mielopoety i ostrych białaczek zaproponowana przez WHO (wersja uproszczona)

Nowotwory mieloproliferacyjne
Przewlekła białaczka szpikowa z obecnością chromosomu Filadelfia (t(9; 22) (qq34; q11), <i>BCR/ABL</i>)
Przewlekła białaczka neutrofilowa
Czerwieńca prawdziwa
Nadpłytkowość samoistna
Pierwotna mielofibroza
Przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej nieokreślona
Mastocytoza
Nowotwory mieloproliferacyjne, niesklasyfikowane
Nowotwory mieloidalne i limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami PDGFRA, DGFRB lub FGFR1
Mieloidalne lub limfoidalne nowotwory z rearanżacją PDGFRA
Mieloidalne lub limfoidalne nowotwory z rearanżacją PDGFRB
Mieloidalne lub limfoidalne nowotwory z rearanżacją FGFR1
Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne

Przewlekła białaczka mielomonocytoza Atypowa przewlekła białaczka szpikowa Młodzięcza białaczka mielomonocytoza Wstępnie wyodrębniona: <i>niedokrwistość oporna na leczenie z pierścieniowymi syderoblastami ze znaczną trombocytozą</i>
Zespoły mielodysplastyczne
Oporna na leczenie cytopenia z jednoliniową dysplazją: - oporna niedokrwistość - oporna neutropenia - oporna małopłytkowość Oporna na leczenie niedokrwistość z pierścieniowymi syderoblastami Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów Zespół mielodysplastyczny z izolowanym 5q- Zespół mielodysplastyczny, niesklasyfikowany Dziecięcy zespół mielodysplastyczny Wstępnie wyodrębniona: <i>oporna cytopenia dziecięca</i>
Ostre białaczki szpikowe i nowotwory pokrewne
Ostre białaczki szpikowe z powtarzającymi się translokacjami cytogenetycznymi Ostre białaczki szpikowe z wieloliniową dysplazją Ostre białaczki szpikowe i zespoły mielodysplastyczne związane z leczeniem Ostre białaczki szpikowe niezaliczone do żadnej z powyższych kategorii Mięsak mieloidalny (dawniej zieleniak: chloroma) Proliferaacje mieloidalne związane z zespołem Downa Nowotwór z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych
Ostre białaczki o niejednoznacznym (<i>ambiguous</i>) pochodzeniu
Limfoblastyczne białaczki/chłoniaki z komórek B
Białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorowych komórek B, inaczej nieokreślona/y Białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y B z powtarzającymi się nieprawidłowościami genetycznymi
Limfoblastyczne białaczki/chłoniaki z komórek T

Źródło: PUO 2011

2.1.1. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Liczba zachorowań dla kodu ICD-10: C96 (populacja szersza niż w zleceniu) w latach 2006 – 2011 oraz oszacowanie populacji na lata 2012-2014.

Kod ICD-10 \ rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
C96	59	57	75	80	82	54	73	75	76

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/km/> dostęp 11.02.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 2006-2011

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencja

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Peginterferon alfa 2a

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, interferony

Kod ATC: L03A B11

Postać farmaceutyczna: roztwór do wstrzykiwań

Dawkowanie: 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 24 - 48 tygodni

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 20.06.2002 r.

Mechanizm działania: Pegylowana postać interferonu alfa-2a powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. Interferon

alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikiem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000. (ChPL Pegasys)

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną; zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej; ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby; wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy; współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie produkty lecznicze jak atazanawir i indynawir; leczenie skojarzone z telbivudyną, noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie alkoholu benzyloвого; u dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Tabela 4. Kraje, w których lek Pegasys dopuszczony jest do obrotu (poza krajami UE, gdzie dopuszczenie do obrotu wynika z decyzji EMA).

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Japonia, Armenia, Argentyna, Australia, Aruba, Azerbejdżan, Brazylia, Białoruś, Bośnia i Hercegowina, Kanada, Szwajcaria, Chile, Chiny, Kolumbia, Kuba, Ekwador, Norwegia, Kenia, Kambodża, Korea Południowa, Kazachstan, Laos, Mołdawia, Macedonia, Meksyk, Nowa Zelandia, Oman, Filipiny, Paragwaj, Serbia, Rosja, Tajlandia, Tunezja, Turcja, Tajwan, Ukraina, Stany Zjednoczone, Urugwaj, Uzbekistan, Wenezuela, Afryka Południowa, Singapur oraz kraje Unii europejskiej	Pegasys	Roche
na podstawie: http://www.drugs.com/international/peginterferon-alfa-2-a.html (dostęp 31.01.2014 r.)		

Produkt leczniczy Pegasys dopuszczony jest do obrotu w czterech dawkach: 135 mcg/0,5 ml, 135 mcg/ml, 180 mcg /0,5 ml oraz 180 mcg/ml. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną peginterferon alfa 2a na podstawie Obwieszczenia Prezesa URPLW MiPB z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf

Nazwa leczniczego produktu	Skład	P ostać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kod EAN
Pegasys 135 mcg roztwór do wstrzykiwań	Peginterferon alfa-2a	Roztwór do wstrzykiwań	135 mcg /0,5 ml	1 wstrzykiwacz 0,5 ml 4 wstrzyk. 0,5 ml 12 wstrzyk. 0,5 ml 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą 4 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami 12 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami	5909990881192 5909990881208 5909990881222 -- 5909990007103
Pegasys 135 mcg roztwór do wstrzykiwań	Peginterferon alfa-2a	Roztwór do wstrzykiwań	135 mcg/ml	1 fiol. 1 ml 4 fiol. 1 ml	5909990984510 5909990984527
Pegasys 180 mcg roztwór do wstrzykiwań	Peginterferon alfa-2a	Roztwór do wstrzykiwań	180 mcg /0,5 ml	1 wstrzykiwacz 0,5 ml 4 wstrzyk. 0,5 ml 12 wstrzyk. 0,5 ml 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą 4 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami 12 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami	5909990881260 5909990881277 5909990881284 -- 5909990007097
Pegasys 180 mcg roztwór do wstrzykiwań	Peginterferon alfa-2a	Roztwór do wstrzykiwań	180 mcg/ml	1 fiol. 1 ml 4 fiol. 1 ml	5909990984619 5909990984626

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Peginterferon alfa-2a jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AIAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem lub/i włóknieniem wątroby.

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Peginterferon alfa-2a jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzanym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością

wątroby i/lub współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV. Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną. Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana. (ChPL Pegasys)

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

Tabela 6. Wczesniejsze stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące peginterferonu alfa-2a (we wskazaniach innych niż oceniane)

Technologia	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
PEGASYS (peginterferon alfa-2a) w leczeniu WZW typu B	Stanowisko nr 62/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje nieumieszczanie peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu zapalenia wątroby typu B w wykazie leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania	Nie dotyczy.
PEGASYS (peginterferon alfa-2a) w leczeniu WZW typu C	Stanowisko RK nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (PEGASYS®) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania peginterferonu alfa-2a o chorych dotychczas nie leczonych. <u>Uzasadnienie:</u> Peginterferon α -2a w połączeniu z rybawiryną, stanowią skuteczną i uznaną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Jest to terapia wymagająca ścisłego monitorowania, obarczona licznymi działaniami niepożądanymi oraz kosztowna. Obecny sposób finansowania tej terapii zapewnia pacjentom odpowiednią opiekę oraz umożliwi prowadzenie rejestru klinicznego. Nie przedstawiono dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania peginterferonu α -2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. Peginterferon α -2a w połączeniu z rybawiryną jest skuteczny w terapii 1 rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.	Nie dotyczy.
Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. Rekomendacja nr 5/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a (wydawany [REDAKTOWANE]) <u>Uzasadnienie:</u> Copegus (ribawiryna) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilu bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż [REDAKTOWANE] jest korzystny.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2). Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby typu C wyłącznie w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a wydawanym [REDAKTOWANE] Z przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów i przeglądu leków aktualnie refundowanych w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C wynika, że standardowym leczeniem

	Technologii Medycznych	<p>wirusowego zapalenia wątroby typu C jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa (2a lub 2b) z rybawiryną. Wytyczne nie różnicują wskazań do zastosowania pegylowanego interferonu alfa 2a i pegylowanego interferonu alfa 2b. Nie ma obecnie jednoznacznych dowodów przewagi żadnego z wymienionych interferonów.</p> <p>Do 30 czerwca 2012 r. leczenie pegylovanym (i niepegylovanym) interferonem alfa 2a było realizowane w Polsce w oparciu o TPZ „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Do tego czasu koszty stosowania preparatów zawierających rybawirynę w programie terapeutycznym były wliczone w koszt interferonów. Od 1 lipca 2012 r. lek Copegus (rybawiryna) nie był finansowany ze środków publicznych a koszt jego stosowania pokrywał świadczeniodawca, w praktyce produkt leczniczy Copegus jest sprzedawany świadczeniodawcom po cenie [REDAKTOWANE]</p> <p>Copegus (rybawiryna) w skojarzeniu z interferonem pegylovanym alfa 2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilu bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż [REDAKTOWANE] jest korzystny.</p>
--	------------------------	--

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu 17.02.2014 r.)

2.2.3. Komparatory

Wybór potencjalnych komparatorów przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami podstawą metodą leczenia chorych na BPDCN jest chemioterapia: wielolekowe schematy chemioterapii, które są stosowane zarówno w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, limfoblastycznej, jak i chłoniaków. [Targoński 2013].

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML) jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kladrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny.

Leczenie dorosłych pacjentów z białaczką limfo blastyczną (ALL) jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. Polish Adult Leukemia Group) stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6. Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy.

Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza.

Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10⁻³. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.

Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10⁻³ w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10⁻⁴ w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.

Według wytycznych praktyki klinicznej do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą: CHOP, CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER CV/AD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA (cykl 2. i 4.): metotreksat, cytarabina)

Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), DEXA-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Szczegółowo rekomendacje zostały opisane w rozdziale: 4.1 *Rekomendacje kliniczne*.

Uwaga analityka

Z uwagi na heterogeniczność możliwych wskazań, które mogą być klasyfikowane w ramach przedmiotowego kodu, można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia (leczenie pierwotne, wznowa), celu leczenia (indukcja remisji, konsolidacji, przygotowanie do przeszczepu), umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych.

W związku z powyższym nie można jednoznacznie wyróżnić alternatywnego odpowiednika dla terapii peginterferonem alfa 2a, ponieważ stanowi on jedną z opcji terapeutycznych funkcjonujących równolegle w klinice leczenia nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych.

3. *Opinie ekspertów*

Nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wysłano zapytanie w sprawie oceny zastosowania peginterferonu alfa 2a we wnioskowanym wskazaniu.

4. *Rekomendacje kliniczne i refundacyjne*

Przedstawiono rekomendacje odnoszące się do postępowania w leczeniu chłoniaków, ostrej białaczki oraz białaczki limfatycznej. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odniosła się do stosowania peginterferonu alfa 2a nowotworu z blastycznych plazmocytoidnych komórek dendrytycznych.

4.1. *Rekomendacje kliniczne*

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia. Przedstawiono 9 rekomendacji klinicznych (w tym polskie): NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011 i 2013, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006 dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej; 5 dotyczących leczenia białaczki limfatycznej: NCCN 2013, NCI 2013, PTOK 2013, DGHO 2012, PBCN 2011 oraz 7 leczenia chłoniaków: NCI 2013, AHS 2013, NCCN 2013, AHL 2013, DGHO 2012, PTOK 2011, PUO 2011.

Żadna z rekomendacji nie odnosi do zastosowania peginterferonu alfa 2a.

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne leczenia ostrej białaczki szpikowej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje		
<p>NCCN 2013 USA</p> <p>Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia</p>	<p><u>Pacjenci do 60 roku życia</u></p> <p>Indukcja udział w badaniu klinicznym; cytarabina (Ara-C) 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna (DNR) 90 mg/m² przez 3 dni; Ara-C 200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, DNR 60 mg/m² przez 3 dni, kladrybina 5 mg/m² przez 5 dni; duże dawki Ara-C (HiDAC) 2 g/m² co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m² co 12 godzin przez 4 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub DNR 60 mg/m² przez 3 dni. Konsolidacja po Ara-C w dawkach standardowych</p>		
<p>Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: schemat HiDAC; Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR; terapia jak w przypadku niepowodzenia indukcji.</p>		<p>Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR.</p>	<p>Jeśli wystąpiła hipoplazja → brak terapii.</p>
<p>W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) → przejście do schematów poremisyjnych. W przypadku braku CR: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); HiDAC (jeśli nie stosowany wcześniej) ± idarubicyna/DNR; najlepsze leczenie wspomagające (BSC); przejście do schematów ratunkowych.</p>			
<p>Konsolidacja po HiDAC</p>			
<p>Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.</p>		<p>Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja → brak terapii. W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej → przejście do schematów poremisyjnych. Jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedzi całkowitej: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.</p>	
<p>Schematy poremisyjne</p>			
<p>Przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją z rekomendacji): leczenie w ramach badań klinicznych; 3-4 cykle HiDAC 3 g/m² w 3-godzinnym wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.</p>	<p>Przy ryzyku pośrednim: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT; 3-4 cykle 1,5-3 g/m² w 3-godzinnym wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.</p>	<p>Przy ryzyku wysokim lub chorobach współwystępujących: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT.</p>	
<p>Schematy ratunkowe kladrybina, Ara-C, GCSF ± mitoksantron lub idarubicyna; HiDAC (jeśli nie stosowano wcześniej) ± antracyklina; fludarabina, Ara-C, GCSF ± idarubicyna; etopozyd, Ara-C ± mitoksantron; klofarabina + Ara-C + GCSF. U pacjentów nietolerujących powyższych schematów agresywnych → niskie dawki Ara-C lub azacytydyna lub decytabina. <u>Pacjenci powyżej 60 roku życia</u></p>			
<p>Indukcja</p>			
<p>Sprawność (<i>Performance Status</i>, PS) 0-2: leczenie w ramach badań klinicznych; Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub DNR 45-90 mg/m² (45-60 mg/m², jeśli niekorzystne markery molekularne i cytogenetyczne, wcześniejszy MDS, AML związany z terapią) przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m² → następnie schematy poindukcyjne; nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; średnio-intensywna chemioterapia – klofarabina.</p>		<p>PS > 2: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; BSC.</p>	<p>PS 0-3 ze znaczącymi chorobami współwystępującymi: nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; BSC.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
	<p>Schematy poindukcyjne Jeśli wystąpi hipoplazja → brak terapii → przejście do schematów poremisyjnych. Jeśli występują resztkowe komórki blastyczne: leczenie w ramach badań klinicznych; Ara-C w dawkach standardowych, idarubicyna lub DNR lub mitoksantron; nisko-intensywny HSCT, jeśli możliwy; brak terapii; BSC. Po schematach indukcyjnych (i poindukcyjnych) → przejście do schematów poremisyjnych.</p> <table border="1" data-bbox="352 495 1455 752"> <tr> <td data-bbox="352 495 1110 752"> <p>Wystąpienie CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT; 1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m² przez 5-7 dni ± idarubicyna/DNR; 1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m² przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi); nisko-intensywna chemioterapia – azacytydyna, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji.</p> </td> <td data-bbox="1110 495 1455 752"> <p>Brak CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych; BSC.</p> </td> </tr> </table>		<p>Wystąpienie CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT; 1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m² przez 5-7 dni ± idarubicyna/DNR; 1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m² przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi); nisko-intensywna chemioterapia – azacytydyna, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji.</p>	<p>Brak CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych; BSC.</p>
<p>Wystąpienie CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT; 1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m² przez 5-7 dni ± idarubicyna/DNR; 1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m² przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi); nisko-intensywna chemioterapia – azacytydyna, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji.</p>	<p>Brak CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych; BSC.</p>			
<p>GMCCN 2011 hrabstwa Greater Manchester i Cheshire</p>	<p>Zaleca się leczenie w ramach badań klinicznych.</p> <p>Indukcja DNR 50 mg/m² w dniach 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m² co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10; DNR 50 mg/m² w dniach 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m² co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10, etopozyd 100 mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5.</p> <p>Schematy poindukcyjne - amsakryna 100mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5, Ara-C 200mg/m² we wlewie dożylnym w dniach 1-5, etopozyd 100mg/m² w czterogodzinnej infuzji w dniach 1-5; - mitoksantron 10mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5, Ara-C 1,0g/m² co 12 godzin w dwugodzinnej infuzji w dniach 1-3.</p> <p>Nawrót</p> <table border="1" data-bbox="352 1070 1455 1216"> <tr> <td data-bbox="352 1070 600 1216"> <p>CR < 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.</p> </td> <td data-bbox="600 1070 1455 1216"> <p>CR > 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m² w dniach 2-6, Ara-C 2g/m² przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m² w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR > 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące.</p> </td> </tr> </table>		<p>CR < 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.</p>	<p>CR > 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m² w dniach 2-6, Ara-C 2g/m² przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m² w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR > 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące.</p>
<p>CR < 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.</p>	<p>CR > 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m² w dniach 2-6, Ara-C 2g/m² przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m² w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR > 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące.</p>			
<p>ELN 2010 Europa</p>	<p><u>Pacjenci w wieku 18-60</u> Indukcja - antracyklina (DNR co najmniej 60 mg/m² lub idarubicyna 10-12 mg/m² lub mitoksantron 10-12 mg/m²) przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni. Schematy poremisyjne przy ryzyku korzystnym – powtarzane cykle Ara-C 3 g/m² c 12 godzin w dniach 1, 3, 5 (HiDAC); przy ryzyku pośrednim – 3-4 cykle HiDAC, następnie rozważanie allogenicznego HSCT; przy ryzyku niekorzystnym – allogeniczny HSCT. Choroba oporna HiDAC z/bez antracykliny (jeśli nie używane wcześniej), następnie allogeniczny HSCT; pacjenci z przeciwwskazaniami do HSCT – leczenie w ramach badań klinicznych. Nawrót: HSCT poprzedzone jednym z poniższych schematów: 3 g/m² Ara-C co 12 godzin w dniach 1, 3, 5, 7, DNR 50 mg/m² lub idarubicyna 10 mg/m² w dniach 2, 4, 6; 2-3 g/m² Ara-C co 12 godzin przez 6 dni; mitoksantron 10 mg/m², etopozyd 100 mg/m² przez 5 dni. <u>Pacjenci powyżej 60 roku życia</u> Indukcja Sprawność (<i>Performance Status</i>) 0-2 i brak chorób współistniejących: DNR 45-60 mg/m² lub inna antracyklina w równoważnej dawce przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni; redukcja dawki wg indywidualnych wskazań. Schematy poremisyjne Pacjenci bez niekorzystnych czynników cytogenetycznych, z dobrą sprawnością (PS) i bez znaczących chorób współistniejących: standardowa indukacja (antracyklina i Ara-C), następnie konsolidacja w zmniejszonych dawkach. Pacjenci powyżej 75 roku życia (prawdopodobnie także powyżej 65 roku życia), PS 2-3, z chorobami współistniejącymi i niesprawnością narządów: niskie dawki Ara-C 20 mg dwa razy dziennie s.c. przez 10 dni; hydroksymocznik lub BSC.</p>			

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>U pacjentów powyżej 75 roku życia, z dobrym PS, bez chorób współistniejących i w zależności od czynników cytogenetycznych oraz typu AML można rozważyć zastosowanie standardowej chemioterapii.</p> <p>Nawrót - można rozważyć podanie gemtuzumabu.</p>
<p>PUO 2011 Polska</p>	<p>Jeśli jest to możliwe, lepiej prowadzić leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego pacjenta. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia; u osób starszych jest to możliwe przy dobrym stanie biologicznym i bez współistniejących innych chorób.</p> <p>Leczenie indukujące remisję</p> <p>Polichemioterapia indukująca remisję u chorych z ostrą białaczką szpikową jest zwykle oparta na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz Ara-C stosowanej przez 7 dni.</p> <p><u>W Polsce stosuje się:</u></p> <p>DNR 60 mg/m² i.v. w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m² c.i.v. w dniach 1–7, kładrybina 5 mg/m² infuzja 2-godzinna i.v. w dniach 1–5;</p> <p>DNR 60 mg/m² i.v. w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m² c.i.v. w dniach 1–7.</p> <p>Konsolidacja remisji całkowitej</p> <p>Najczęściej stosowane jest podanie 3 (do 4) cykli wysokodawkowanego (HD) Ara-C: Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5. Podobną wartość konsolidacji ma terapia złożona z jednego cyklu HD Ara-C i jednego z dodaniem mitoksantronu — HAM:</p> <p>Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5;</p> <p>HAM: Ara-C 1,5 g/m² (infuzja 3-godzinna) (w dniach 1–3) i mitoksantron 10 mg/m² i.v. w dniach 3–5.</p> <p>Postępowanie po leczeniu indukującym remisję</p> <p>Leczenie po indukcji zależy od uzyskania stanu remisji i od grupy ryzyka, do której zalicza się pacjent. Jeżeli uzyska się odpowiedź całkowitą (CR), to zależnie od grupy ryzyka (wg European LeukemiaNet) zaleca się:</p> <p>przy ryzyku korzystnym: konsolidację opartą na wysokich dawkach ARA-C (3–4 cykle HD Ara-C lub 1 x HD Ara-C i 1 x HAM). Następnie można brać pod uwagę 3 opcje: 1) leczenie podtrzymujące; 2) autotransplantację szpiku lub komórek krwiotwórczych z krwi (AutoHSCT); 3) leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych;</p> <p>przy ryzyku pośrednim: 1) alloprzeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (AlloHSCT) od zgodnego dawcy lub w razie braku dawcy 2 cykle konsolidacji i AutoHSC; 2) 3–4 cykle konsolidacyjne; 3) leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych;</p> <p>przy ryzyku wysokim: 1) AlloHSCT; 2) leczenie najlepiej prowadzić w ramach prospektywnych badań; 3) w razie niemożliwości wykonania opcji 1 i 2 zastosować 2 cykle konsolidacyjne i AutoHSCT.</p> <p>Jeżeli uzyska się remisję częściową (PR) uzasadnione jest powtórzenie tego samego bloku indukującego. Jeżeli nie udaje się uzyskać CR mimo 2-krotnego powtórzenia leczenia indukującego, białaczkę traktuje się jako oporną i stosuje zestaw alternatywny zawierające zwykle wysokie dawki Ara-C oraz inne leki.</p>
<p>ESMO 2010 Europa</p>	<p>Jeżeli to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach.</p> <p>Leczenie indukcyjne (intensywne) powinno składać się z DNR i Ara-C. Nie istnieje standard postępowania postremisyjnego. Pacjenci niekwalifikujący się do AlloHSCT powinni otrzymać intensywną terapię konsolidacyjną, najlepiej zawierającą wysokie dawki Ara-C. Pacjenci z korzystnym ryzykiem nawrotu (≤ 35%) – niezalecany AlloHSCT w czasie pierwszej remisji. Pacjenci z ryzykiem pośrednim i wysokim – zalecany AlloHSCT, jeśli pozwala na to stan pacjenta. U starszych pacjentów można stosować zmniejszone dawki chemioterapeutyków.</p> <p>Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia intensywnego powinni otrzymać najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub leczenie paliatywne. Pacjenci nieodpowiadający na 1-2 cykle leczenia indukcyjnego – można rozważyć AlloHSCT, ale prawdopodobieństwo powodzenia jest niewielkie. W razie przeciwnie BSC lub leczenie paliatywne. U pacjentów ze wznową po remisji można zastosować ponownie leczenie indukcyjne, przy czym im dłuższy czas remisji, tym większe prawdopodobieństwo powodzenia terapii.</p>
<p>AHS 2009 Alberta, Kanada</p>	<p><u>Pacjenci do 65 roku życia</u></p> <p>Indukcja</p> <p>schemat 7&3 - Ara-C 200 mg/m² dziennie w indukacji ciągłej w dniach 1-7, idarubicyna 12 mg/m² lub DNR 60 mg/m² w dniach 1-3.</p> <p>Reindukcja (jeśli nie osiągnięto CR po jednym cyklu)</p> <p>powtórzenie 7&3;</p> <p>schemat NOVE - mitoksantron 10 mg/m² dziennie w dniach 1-5, etopozyd 100 mg/m² dziennie w dniach 1-5;</p> <p>schemat FLAG-Ida - fludarabina 30 mg/m² dziennie w dniach 1-5, Ara-C 2 g/m² dziennie w dniach 1-5, idarubicyna 10 mg/m² dziennie w dniach 1-3, G-CSF 300 µm s.c. raz dziennie od 7 dnia;</p> <p>schemat HiDAC- Ara-C 3 g/m² co 12 godzin w dniach 1,3 i 5.</p> <p>Konsolidacja (jeśli osiągnięto CR)</p> <p>przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją ze s. 6 rekomendacji) – 2-3 cykle HiDAC;</p> <p>przy ryzyku pośrednim – mieloablacyjny przeszczep szpiku od spokrewnionego dawcy po jednym cyklu HiDAC; w razie braku dawcy 2-3 cykle HiDAC z jednoczesnym poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego – przeszczep można rozważyć, jeśli uda się znaleźć dawcę przed 3. cyklem;</p> <p>przy ryzyku wysokim – allogeniczny przeszczep szpiku najszybciej jak to możliwe, od dawcy spokrewnionego lub nie; w czasie poszukiwań dawcy do trzech cykli HiDAC; należy rozważyć przeszczep krwi pępowinowej.</p> <p>Nawrót</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>reindukcja – jeśli remisja była dłuższa niż 1 rok - 7&3; w przypadku krótszej remisji – NOVE, FLAG-Ida lub HiDAC;</p> <p>przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych po osiągnięciu CR, jeśli nie był przeprowadzony przy pierwszej CR.</p> <p>Opieka paliatywna</p> <p>Jeśli stan pacjenta nie pozwala na agresywne leczenie, nie osiągnięto CR lub wystąpił nawrót (szczególnie po allogenicznym przeszczepie szpiku).</p> <p><u>Pacjenci powyżej 65 roku życia</u></p> <p>Opieka paliatywna</p> <p>Z uwagi na wiek pacjentów i choroby współwystępujące najlepsze leczenie wspomagające (BSC) może być preferowaną formą terapii. W skład BSC może wchodzić podanie hydroksymoczniku lub Ara-C w niskich dawkach, w celu przeciwdziałania skutkom zwiększonej liczby białych krwinek.</p> <p>Indukcja</p> <p>U pacjentów z ECOG ≤ 2 i o ile choroby współwystępujące na to pozwalają, zaleca się standardowy schemat 7&3.</p> <p>Konsolidacja (jeśli osiągnięto CR)</p> <p>Opinie ws. stosowania kursów konsolidacyjnych w tej grupie pacjentów są niejednoznaczne. Dowody naukowe wskazują na przewagę chemioterapii w niskich dawkach nad chemioterapią intensywną. Pośrednie dawki Ara-C można rozważyć u pacjentów dobrze znoszących terapię, z prawidłowo funkcjonującymi nerkami i dobrym lub normalnym kariotypem. U pacjentów z kariotypem wysokiego ryzyka konsolidacja nie przedłuża przeżycia.</p> <p>Nawrót: BSC, o ile nie jest dostępne leczenie w ramach badań klinicznych.</p>
ASBMT 2008 USA	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania przeszczepu szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi w przebiegu AML.</p> <p>AutoHSCT nie wykazuje przewagi w stosunku do chemioterapii. AlloHSCT wykazuje przewagę w stosunku do chemioterapii w grupie pacjentów < 55 roku życia z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Brak dowodów pozwalających rekomendować AlloHSCT u pacjentów z ryzykiem pośrednim, ale taką terapię można rozważać.</p>
CCO 2008 Ontario, Kanada	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów > 55 roku życia.</p> <p>Zalecana jest intensywna chemioterapia, jeśli pozwala na to stan pacjenta i choroby współwystępujące. Nie wykazano przewagi konkretnej antracykliny w fazie indukcyjnej. Brak dowodów do wydania rekomendacji ws. kursów konsolidacyjnych w podgrupie starszych pacjentów. Konsensus <i>Hematology Disease Site Group</i> zaleca co najmniej jeden cykl standardowych lub pośrednich dawek Ara-C, z lub bez antracykliny. W ramach opieki paliatywnej zalecane są niskie dawki Ara-C. Nie zaleca się stosowania G-CSF lub GM-CSF.</p>
BSH 2006 Wielka Brytania finansowanie: Leukaemia Research Fund of Great Britain i European LeukemiaNet	<p>O ile to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych.</p> <p>Indukcja</p> <p>DNR 45-60 mg/m² przez 3 dni, Ara-C 200 mg/m² w bolusie w dwóch dawkach podzielonych lub we wlewie przez 12 godzin przez 7-10 dni;</p> <p>niskie dawki Ara-C u pacjentów, którzy nie zdecydują się na standardową chemioterapię;</p> <p>BSC u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii.</p> <p>Schematy poremisyjne</p> <p>różne schematy chemioterapii konsolidacyjnej, w tym te wykorzystane do indukcyjnej remisji; autologiczny lub allogeniczny HSCT.</p>

Tabela 8. Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfatycznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
------------------	---------------------------

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2013 USA</p>	<p>Leczenie ALL obejmuje fazy: indukcji, konsolidacji i podtrzymującą. Powszechnie stosowane programy chemioterapii to modyfikacje lub warianty wielolekowych schematów opracowanych przez BFM dla pacjentów pediatrycznych (np. schematy COG dla dzieci i AYA, CALGB dla dorosłych) i program hyper-CAVD.</p> <p>W rozpoznaniu ALL Ph-:</p> <p>u pacjentów w wieku ≥ 40 lat zalecany schemat chemioterapii to: CALGB 8811 Larson, schemat Linker 4-lekowy, Hyper-CVAD +/- rytuksymab, schemat MRC UKALLXII/ECOG 2993. U pacjentów nieuzyskujących CR po indukcji/pacjentów ze wznową lub nie odpowiadających na I linię leczenia, II linia może obejmować inny niż w I linii schemat indukcyjny, chemioterapię ratunkową (schematy zawierające klofarabinę, nelarabinę dla T-ALL, VSLI, cytarabinę lub środki alkilujące) lub allogeniczny HSCT;</p> <p>u pacjentów w wieku 15-39 lat (AYA) zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: GRAALL-2003, COG AALL-0434 z nelarabiną (w przypadku T-ALL), CCG-1961, PETHEMA ALL-96, CALGB 10403, DFCI ALL.</p> <p>Jako leczenie ratujące w ALL Ph- po wznowie lub braku odpowiedzi na chemioterapię stosuje się: schematy zawierające klofarabinę, schematy zawierające cytarabinę, kombinacje zawierające lek alkilujący, nelarabinę (w przypadku T-ALL), protokół Augmented hyper-CVAD, winkrystynę liposomalną. Wszystkie schematy obejmują profilaktykę OUN oraz terapię systemową.</p> <p>W rozpoznaniu ALL Ph+:</p> <p>u pacjentów w wieku ≥ 40 lat zalecany schemat chemioterapii to: TKI + hiper-CVAD: imatyn b lub dazatynib oraz hiperfrakcjonowany cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, danorubicyna, wysokodawkowy metotreksat oraz cytarabina;</p> <p>u pacjentów w wieku 15-39 lat (AYA) zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: COG AALL-0031 z winkrystyną, prednizonem lub deksametazonem, pegaspargazą z/bez daunomycyną, imatynibem dodanym w ramach konsolidacji, TKI + hiper-CVAD z imatyn bem lub dazatynibem oraz hiperfrakcjonowanym cyklofosamidem, winkrystyną, doksorubicyną, deksametazonem, wysokodawkowym metotreksatem oraz cytarabiną.</p> <p>Jako leczenie ratujące w ALL Ph+ po wznowie lub braku odpowiedzi na chemioterapię stosuje się dazatynib lub nilotynib.</p> <p>W II linii wybór terapii zależy od czasu trwania początkowej CR: przy późnej wznowie (≥ 36 miesięcy od diagnozy) zasadne jest ponowne zastosowanie schematu indukcji z I linii. II linia może obejmować inny niż w I linii schemat indukcyjny, chemioterapię ratunkową (schematy zawierające klofarabinę, nelarabinę dla T-ALL, VSLI, cytarabinę lub środki alkilujące) lub allogeniczny HSCT.</p>
<p>NCI 2013 USA</p>	<p>Leczenie <u>dorosłych</u> z ALL obejmuje: chemioterapię indukcyjną (w tym schematy zawierające winkrystynę, prednizon i atracynę, z lub bez asparaginazy; w przypadku T-ALL/chłoniaka limfoblastycznego wysoki współczynnik wyleczeń uzyskuje się poprzez dodatek cyklofosfamidu), imatyn b w monoterapii lub chemioterapii skojarzonej (pacjenci z ALL Ph+), leczenie podtrzymujące oraz terapię profilaktyczną CNS. W przypadku dostępności dawcy u pacjentów w wieku < 55 lat wykonuje się HSCT. U pacjentów ze wznową stosuje się reindukcję i allogeniczny BMT, radioterapię paliatywną (przy objawach wznowy) i dazatynib (w przypadku ALL Ph+).</p> <p>Leczenie <u>dzieci</u> z ALL w I linii obejmuje:</p> <p>chemioterapię indukcyjną (winkrystyna, prednizon lub deksametazon, L-asparaginaza oraz antracykliny – najczęściej doksorubicyna lub daunorubicyna). W opinii Children's Oncology Group (COG) 4-lekowa terapia jest zarezerwowana dla chorych z ALL z komórek prekursorowych typu B wysokiego ryzyka oraz T-ALL. Pacjenci z białaczką pod koniec fazy indukcji mogą odnieść korzyść z allogenicznego HSCT, o ile osiągną odpowiedź całkowitą;</p> <p>terapię postindukcyjną (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby; wybór schematu leczenia zależy od grupy ryzyka), na którą składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii. W terapii konsolidacyjnej/intensyfikacyjnej najczęściej stosowany jest schemat leczenia ALL BFM (obejmujący fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja) – stosuje się tu cyklofosamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę); - faza śródczasowej terapii podtrzymującej (ang. <i>interim maintenance phase</i>) – wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m²) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu; - reindukcji – zazwyczaj opartą na tych samych lekach co terapia indukcyjna, bądź faza wczesnej konsolidacji. <p>Schemat BFM został przyjęty (z/bez modyfikacji) przez wiele organizacji (w tym COG). Stosuje się także inne schematy terapii postindukcyjnej. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania nelarabiny w ramach schematu BMF u pacjentów z T-ALL.</p> <p>Leczenie podtrzymujące – stosowanie merkaptopuryny (6-MP), metotreksatu, winkrystyny/kortykosteroidów.</p> <p>Leczenie dzieci z ALL ze wznową w szpiku kostnym obejmuje: chemioterapię reindukcyjną 4-lekową (zbliżoną do zastosowanej w I linii lub schemat alternatywny obejmujący wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny; wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zastosowanie następujących leków: doksorubicyna, idarubicyna, klofarabina + cyklofosamid + etopozyd, bortezomib + winkrystyna + deksametazon + peg-asparaginaza + doksorubicyna). U pacjentów z T-ALL ze wznową obserwowany jest niższy odsetek odpowiedzi na chemioterapię reindukcyjną w porównaniu z populacją B-ALL. U pacjentów z I wznową w szpiku na uzyskanie odpowiedzi pozwala monoterapia z zastosowaniem nelarabiny. Remisję uzyskano u pacjentów z nawrotem lub T-ALL nie odpowiadającą na leczenie po zastosowaniu terapii skojarzonej nelarabina + cyklofosamid + etopozyd. Po uzyskaniu 2 remisji, ze względu na słabe wyniki chemioterapii postreindukcyjnej, w tej grupie pacjentów stosuje się HSCT niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 Polska</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6.</p> <p>W innych krajach są stosowane programy różniące się w szczegółach, jednak oparte na podobnych zasadach. Do najbardziej znanych i przyjmowanych za wzór należą w Europie protokoły grupy niemieckiej GMALL, EORTC i MRC, a w USA – CALGB. U chorych w wieku > 55 lat, u których zazwyczaj nie rozważa się transplantacji allogenicznej z przygotowaniem mieloablacyjnym, konieczna jest indywidualizacja terapii z dostosowaniem jej intensywności do biologicznego stanu chorego. U pacjentów w dobrym stanie leczenie może odpowiadać schematom stosowanym u chorych młodszych. W grupie pośredniego ryzyka powikłań dawki leków powinny być zredukowane. U chorych > 80. rż. i/lub obciążonych współistnieniem innych dysfunkcji narządowych terapia ma charakter paliatywny i obejmuje odpowiednie leczenie wspomagające oraz cytoredukcyjne bez intencji uzyskania CR.</p> <p>Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy.</p> <p>Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza.</p> <p>Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10⁻³. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD.</p> <p>Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, <i>autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10⁻³ w szp ku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10⁻⁴ w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, <i>total body irradiation</i>) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.</p> <p>U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, <i>tyrosine kinase inhibitors</i>), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <p>Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.</p>
<p>DGHO 2012 Niemcy</p>	<p>Terapia podzielona jest na etapy: indukcja, konsolidacja i leczenie podtrzymujące. Celem terapii indukcyjnej jest uzyskanie remisji choroby, warunkujące długotrwałe przeżycie lub wyleczenie. Standardowymi lekami stosowanymi w terapii indukcyjnej są winkrystyna i deksametazon w połączeniu z antracyklinami (zwykle daunorubicyna /doksorubicyna). Dodatkowo stosuje się asparaginazę, najczęściej w formie PEG. W fazie indukcji I dodaje się cyklofosfamid, arabinozyd cytozyny, 6-merkaptopurynę, metotreksat. Wdrożenie intensywnej leczenia konsolidacyjnego jest standardem w leczeniu ALL, różnice skuteczności pomiędzy protokołami stosowanymi na świecie są niewielkie. Dostępne dane sugerują jednak, że stosowanie metotreksatu w wysokiej dawce, cytarabiny w wysokiej dawce oraz zwiększenie intensywności dawkowania asparaginazy, powtarzanie leczenia indukcyjnego (reindukcja) są korzystne. Po uzyskaniu remisji allogeniczny SCT jest u dorosłych istotną częścią terapii. U pacjentów z nawrotem choroby głównym celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji, a następnie SCT. Wybór terapii zależy m.in. od: wcześniejszego leczenia, czasu trwania pierwszej remisji, wieku, dostępności dawcy, podtypu, możliwości zastosowania terapii celowanej. Zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych nowych leków.</p>
<p>PBCN 2011 Wielka Brytania</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi u chorych w wieku 25-65 lat na ALL Ph- rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku >65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego, w tym transfuzji, bądź też chemioterapię o zmniejszonej intensywności. U chorych w wieku 16-24 r.ż. z ALL Ph- stosuje się dostosowany do wieku protokół pediatryczny oraz włączanie tych chorych do badań klinicznych. Wytyczne zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopuryinol, rasburykaza) u wszystkich chorych na ALL.</p>

Tabela 9. Wytyczne leczenia chłoniaków.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
------------------	---------------------------

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NCI 2013	<p>Pacjenci dorośli: W leczeniu chłoniaków indolentnych I-II stopnia rekomendowana jest radioterapia, rytuksymab z/bez chemioterapii, strategia „watchful waiting”. Dla rozpoznań II/III/IV stopnia strategia „watchful waiting”, a dla pacjentów z objawami: rytuksymab, analogi puryn (fludarabina, kladrabina), leki alkilujące (z/bez steroidów), chemioterapia wielolekowa, radioimmunoterapia. Dostępne opcje terapeutyczne pozwalają na uzyskanie niskiego odsetka wyleczeń. Standardowo w II linii stosuje się: chemioterapię jedno- lub wielolekową (w tym analogi puryn), rytuksymab, lenalomid, radioimmunoterapię, radioterapię paliatywną. W przypadku transformacji do bardziej agresywnej postaci choroby stosuje się leczenie adekwatne do typu choroby. W leczeniu LBL schemat postępowania jest podobny do ALL.</p> <p>Standardem leczenia dzieci z chłoniakiem limfoblastycznym jest schemat: GER-GPOH-NHL-BFM-95: prednizon, deksametazon, winkrystyna, doksorubicyna, daunorubicyna, l-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat oraz radioterapia.</p>
AHS 2013	<p>Chłoniaki z komórek T:</p> <p>W leczeniu indolentnej postaci choroby rekomendowany jest chlorambucyl, cyklofosfamid i metotreksat/lub gemcytabina. Jeżeli zajęte są węzły chłonne zalecane jest użycie schematu CHOP. W zaawansowanej postaci choroby zalecane jest stosowanie schematów CHOP,</p> <p>-6 cykli CHOP - IFRT + 3 cykle VIPD</p> <p>W innych podtypach choroby stosuje się odpowiednio schematy R-CHOEP (adekwatna do czynników ryzyka), metotreksat, cytarabinę oraz schematy mobilizacji komórek macierzystych.</p>
NCCN 2013	<p>Dla rozpoznania chłoniaka limfoblastycznego (LBL) B-komórkowego, T-komórkowego zastosowanie znajdują rekomendacje dla leczenia ALL.</p> <p>We wszystkich rozpoznaniach zalecane jest uczestnictwo w badaniach klinicznych.</p> <p>W leczeniu nawrotu chłoniaka z dużych komórek B (C83.3) rekomendowane jest stosowanie gemcytabiny + oksaliplatyny z/bez rytuksymabem. Schemat GemOX zalecany jest również w II linii leczenia chłoniaka z obwodowych komórek T (C84.4)</p>
AHL 2013	<p>Pacjenci z LBL wymagają agresywnej chemioterapii skojarzonej (podobnej do terapii ALL), z uwzględnieniem indukcji, konsolidacji, profilaktycznej chemioterapii dokanałowej i leczenia podtrzymującego lub w pierwszej remisji -autologicznego SCT (zalecany schemat chemioterapii przed SCT: hyper – CVAD). U pacjentów z LBL opornym lub nawrotowym należy rozważyć zastosowanie allogenicznego SCT.</p> <p>Chłoniaki indolentne objawowe: większość pacjentów powinna otrzymać bendamustynę z rytuksymabem oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Alternatywą są: IFRT, fludarabina, chlorambucyl. Po wznowie pacjenci z typem B-komórkowym otrzymują bendamustynę z rytuksymabem, rytuksymabem skojarzony z chemioterapią (B-R, R-fludarabina, R-FC, R-FND, R-CVP), lub chemioterapię (m.in. chlorambucyl, fludarabina, etopozyd). U pacjentów w wieku <70 lat bez poważnych schorzeń współwystępujących odpowiadających na chemioterapię ratunkową można zastosować chemioterapię wysokiej dawki i SCT.</p> <p>Schemat HDCT i autologiczny SCT zaleca się w leczeniu indolentnych NHL, w tym MZL, SLL, LPL wrażliwych na chemioterapię I linii lub niepowodzeniu terapii II linii.</p>
DGHO 2012	<p>T-LBL może być bardzo skutecznie leczony przy zastosowaniu schematów dla ALL. GMALL wydała zalecenia leczenia T-LBL, z zastosowaniem chemioterapii GMALL 07/2003. Dla poszczególnych typów chłoniaków indolentnych: NMLZ, CLL/SLL, chłoniaka limfo plazmatycznego DGHO przedstawia odrębne wytyczne terapii.</p>
PTOK 2011	<p>Leczenie NHL u dzieci obejmuje następujące składowe: opanowanie stanów zagrażających życiu, chemioterapię, leczenie chirurgiczne, a w przypadku zajęcia OUN — napromienianie OUN. Wybór leczenia należy dostosować do podtypu histopatologicznego chłoniaka i immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka. Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków rekomenduje leczenie poszczególnych typów chłoniaków według następujących protokołów: chłoniaki typu B-komórkowego-protokół B-NHL BFM-04; chłoniaki prekursorowe limfoblastyczne typu T i pre-B- protokół EURO-LB-02.</p> <p>Wybór metody leczenia chłoniaków MZL zależy od umiejscowienia narządowego, stopnia zaawansowania i współistnienia charakterystycznego zakażenia. W przypadkach MZL typu węzłowego kryteria wdrożenia leczenia i zakres opcji terapeutycznych są takie same jak w FL.</p> <p>Standardowym leczeniem chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) jest immunoterapia R-CHOP-21 W 6-8 kursach. W przypadku zaawansowanej choroby rekomendowane jest zastosowanie leczenia wstępnego (I linia leczenia):</p> <p>-cyklofosfamid 20mg/m² lub winkrystyna 1,2 mg i.v. + prednizon 40-60mg/m².</p> <p>Leczenie alternatywne I linii obejmuje radioterapię, schemat DA-EPOCH-R, HD-MEVA.</p> <p>W leczeniu II i kolejnych linii choroby zaleca się stosowanie schematów R-ICE, DHAP oraz ESHAP</p> <p>ICD-10: C83.5 (Chłoniak limfoblastyczny z komórek B i T). Pierwszym etapem rozpoznania choroby jest cytomorfologiczne badanie krwi i szpiku, oraz badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne. Leczenie ALL oparte jest na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Rekomendowane jest leczenie w ramach kontrolowanych programów badawczych, które zapewniają optymalne postępowanie i ciągłe doskonalenie leczenia.</p> <p>Polski program leczenia chłoniaków przewiduje podanie: w leczeniu indukującym remisję: prednizon, winkrystyna, epirubicyna, Pegylovana l-asparaginaza lub L-Asparaginaza; w leczeniu konsolidacyjnym: cyklofosfamid, arabinozy cytozyny, etopozyd, metotreksat oraz w leczeniu podtrzymującym: winkrystyna, epirubicyna, enkorton, metotreksat.</p> <p>Intensywność określonej terapii jest dostosowana do grupy ryzyka. Należy przestrzegać dawek leków, terminów podania oraz dobrych warunków hospitalizacji.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PUO 2011	<p>Chłoniak z komórek T-limfoblastyczny</p> <p>Badania wykonywane w momencie rozpoznania chłoniaka to przede wszystkim TK, RM, USG, Biopsja, Mielogram i trepanobiopsja szpiku kostnego oraz badania krwi i badania na obecność wirusów HIV, HBV, HCV, EBV i CMV). We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. W leczeniu chłoniaków o małym stopniu złośliwości zalecane jest stosowanie chemioterapii w tym: - Chlorambucyl, Cyklofosfamid, Fludarabina, Schmaty: COP, CHOP, FC, CC ,FMD.</p> <p>Do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą:</p> <p>-CHOP, CHOEP, CNOP, ACVBP, HYPER CV/AD</p> <p>Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy:</p> <p>-ICE, IVE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM.</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych peginterferonu alfa 2a w przedmiotowym wskazaniu.

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: pagylated interferon alfa-2a, peginterferon alfa-2a, Pegasys.

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania peginterferonu alfa 2a we wnioskowanym wskazaniu.

Uwaga analityka: Oceniana technologia refundowana jest w większości krajów europejskich oraz krajach amerykańskich w wskazaniach zarejestrowanych.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2014

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 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 zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały 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.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniu: nowotwór z blastycznych plazmocytoidnych komórek dendrytycznych.

Odnaleziono publikacje dotyczące zastosowania peginterferonu alfa 2a/interferonu alfa 2a w leczeniu czerniaka – ICD-10 C.43. (Eggermont 11.2012, Eggermont 01.2012, Eggermont 2008 – badania RCT (III faza), Hauschild 2009 – badanie otwarte, Loquai 2008 - badanie RCT (II faza), Recchia 2008 - badanie RCT (II faza), zespołów mieloproliferacyjnych w tym czerwienicy prawdziwej ICD-10 D.45., nadpłytkowości samoistnej – ICD-10 D75.2, mielofibrozy – ICD-10 D47.4 (Gowin 2012 – badanie otwarte), przewlekłej białaczki szpikowej – ICD- C.92.1. (Nicolini 2011 – badanie I/II fazy, Lipton 2007, Preudhomme 2010, Simonsson 2011 – badania RCT) oraz ostrej białaczki szpikowej ICD- 10 C 92.0 (Dagorne 2013 – opis przypadku, Berneman 2009 – opis przypadku).

5.3. Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono badań raportujących wyniki odnoszące się do oceny bezpieczeństwa peginterferonu we wnioskowanym wskazaniu.

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu leczniczego Pegasys (peginterferon alfa 2a) wynika, że do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku można zaliczyć: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego,		posocznica
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna	wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	Anafilaksja toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	samoistna lub zakrzepowa plamica małopłytkowa	odrzućcie przeszczepu wątroby i nerek, choroba Vogt-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie			

Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność*	agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu, płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychotyczne		stan maniakalny, zaburzenia dwubiegunowe, myśli mordercze
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje. drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzewego		niedokrwienie mózgu
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeszkornienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	utrata widzenia	surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu			
Zaburzenia serca		tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatania serca		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, dławica, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, częstoskurcz nadkomorowy		
Zaburzenia naczyniowe		nagle zaczerwienienie	nadciśnienie	Krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		obwodowe niedokrwienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiażdżowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrzód trawienny, zapalenie trzustki		niedokrwienne zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	Niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	łuszczyca, pokrzywka, egzema, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczyń chow, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni			zapalenie mięśni	rabdomyoliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała				
Urazy, zatrucia i powikłania związane z podaniem				przedawkowanie leku		
* Te reakcje niepożądane występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.						

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.

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013 r., znak: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA peginterferon alfa 2a w rozpoznaniu: C96.7 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W pierwszym półroczu 2013 r. wydatki płatnika publicznego na finansowanie stosowania peginterferonu alfa 2a w przedmiotowych wskazaniach były następujące:

Tabela 11. Wydatki na stosowanie peginterferon alfa 2a we wskazaniach C96.7 w 2013 r.

Kod rozpoznania	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda
C96.7	1	1	116 640,00

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), peginterferon alfa 2a jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2) oraz programu B1. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1). Lek dostępny jest bezpłatnie. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Zestawienie leków zawierających peginterferon alfa 2-a refundowanych w wybranych wskazaniach na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Kategoria dostępności refundacyjnej:							
- lek stosowany w ramach programu lekowego B2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)							
- lek stosowany w ramach programu lekowego B1. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)							
Peginterferon alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaz ki nasączone alkoholem	5909990881192	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24
Peginterferon alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaz ki nasączone alkoholem	5909990881260	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5
Peginterferon alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24
Peginterferon alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5
Źródło: http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.							

7.2. Zestawienie rocznych kosztów

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 oszacowanej na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów.

Tabela 13. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania peginterferonu α -2a dla kodu ICD -10: C96.

Wariant	DDD μ g	Cena za μ g / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
podstawowy	26 μ g (WHO)	134,47	168 (ChPL)	76
minimalny	26 μ g (WHO)	134,47	112 (ChPL)	76
maksymalny	26 μ g (WHO)	134,47	336 (ChPL)	76

Populacja dotyczy rozpoznania „C96 - Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych”, szerszego niż oceniane „C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych”.

7.3. Oszacowanie kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe wartości przedstawia poniższa tabela.

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

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Peginterferon α-2a	Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (kod ICD-10: C96); wskazanie szersze niż oceniane „C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych”	podstawowy	44 639 736,96
		minimalny	29 759 824, 64
		maksymalny	89 279 473,92

7.4. Ograniczenia

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. Oszacowana populacja dotyczy szerszego rozpoznania (ICD- 10 C96) niż kod będący przedmiotem oceny (ICD- 10 C96.7).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania peginterferonu α -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wyniósł ok. 44,6 mln PLN (29,8 mln PLN – 89,3 mln PLN).

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

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania peginterferonu alfa 2a w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w innych krajach.

Data wyszukiwania: 18.02.2014.

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu: inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych C96.7 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny podania peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7 - inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Kod ICD-10 C96 opisuje następującą grupę rozpoznań:

C96 - Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.0 Choroba Letterera-Siwego

C96.1 Histiocytoza złośliwa

C96.2 Guzy złośliwe z komórek tucznych

C96.3 Prawdziwy chłoniak histiocytarny

C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.9 Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nie określone

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednoznacznie określonych wskazań opisanych kodem C96.7. W związku z tym wystąpiono z prośbą o wyjaśnienie kwestii wskazań do ekspertów z dziedziny onkologii i hematologii.

Eksperci wskazali na problem z jednoznacznym przyporządkowaniem wskazania ze względu na ciągłe zmiany i rozwój klasyfikacji ICD. W jednej z opinii stwierdza się iż, ze względu na brak bezpośredniego określenia rozpoznania, w ramach przedmiotowego kodu mogą być rejestrowane przypadki bardzo różnych chorób: histiocytozy, mięsaka z komórek tucznych, białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych, zespołu hipereozynofilowego, choroby Lettera-Siwego, nawet rak BNO. Ponadto, jeden z ekspertów wskazał, że przedmiotowym kodem oznacza "nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych" (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN).

BPDCN charakteryzują się koekspresją antygenów CD4 i CD56 przy braku ekspresji innych mieloidalnych lub limfoidalnych markerów liniowych, pierwotnym zajęciem skóry i wtórnym szpiku kostnego oraz agresywnym przebiegiem klinicznym. Rokowanie jest złe, szczególnie w przypadku leczenia konwencjonalną chemioterapią. Zgodnie z opublikowanymi danymi jedyną opcją terapeutyczną, która wydaje się poprawiać rokowanie w BPDCN jest intensywna chemioterapia skojarzona z allogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek hematopoetycznych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pegylowana postać interferonu alfa-2a powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikiem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka.

Peginterferon alfa-2a zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B,
- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Alternatywne technologie medyczne

Jako potencjalnie alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu można uznać programy leczenia białaczkach szpikowych, białaczek limfoblastycznych i chłoniaków.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje leczenia ostrej białaczki szpikowej jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kladrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny.

Leczenie dorosłych pacjentów z białaczką limfo blastyczną (ALL) jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. Polish Adult Leukemia Group) stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6. Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10⁻³. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10⁻³ w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10⁻⁴ w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

Według wytycznych praktyki klinicznej do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą: CHOP, CHOEP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), ACVBP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER CV/AD (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA (cykl 2. i 4.): metotreksat, cytarabina)

Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Dexa-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Z uwagi na heterogeniczność możliwych wskazań, które mogą być klasyfikowane w ramach przedmiotowego kodu, można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia (leczenie pierwotne, wznowa), celu leczenia (indukcja remisji, konsolidacji, przygotowanie do przeszczepu), umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych.

W związku z powyższym nie można jednoznacznie wyróżnić alternatywnego odpowiednika dla terapii peginterferonem alfa 2a, ponieważ stanowi on jedną z opcji terapeutycznych funkcjonujących równolegle w klinice leczenia nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w analizowanym wskazaniu.

Odnaleziono badania dotyczące zastosowania peginterferonu alfa 2a w leczeniu czerniaka – ICD-10 C.43. (Eggermont 11.2012, Eggermont 01.2012, Eggermont 2008, Hauschild 2009, Loquai 2008, Recchia 2008), zespołów mieloproliferacyjnych w tym czerwienicy prawdziwej ICD-10 D.45., nadpłytkowość samoistna – ICD-10 D75.2, mielofibroza – ICD-10 D47.4 (Gowin 2012), przewlekłej białaczki szpikowej – ICD- C.92.1. (Nicolini 2011, Lipton 2007, Preudhomme 2010, Simonsson 2011) oraz ostrej białaczki szpikowej ICD- 10 C 92.0 (Dagorne 2013, Berneman 2009).

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego Pegasys (peginterferon alfa 2a) wynika, że do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku można zaliczyć: anoreksję, depresję, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunkę, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączkę, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

Analiza wpływu na budżet

Peginterferon alfa 2a jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej oraz w ramach programu lekowego B2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od NFZ, we wskazaniu C96.7 peginterferon alfa 2a był finansowany ze środków publicznych jedynie w roku 2013, wartość refundacji wyniosła ok. 116 640,00 zł.

Rekomendacje kliniczne oraz refundacyjne

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej, 5 dotyczących leczenia białaczki limfatycznej oraz 7 leczenia chłoniaków. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania peginterferonu α -2a w przedmiotowym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w przedmiotowym wskazaniu.

9. Piśmiennictwo

- Bernema n 2010** Berneman ZN, Anguille S, Van Marck V, Schroyens WA, Van Tendeloo VF. Induction of complete remission of acute myeloid leukaemia by pegylated interferon-alpha-2a in a patient with transformed primary myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2010 Apr;149(1):152-5.
- Dagorne 2013** Dagorne A, Douet-Guilbert N, Quintin-Roue I, Guillem G, Couturier MA, Berthou C, Ianotto JC Pegylated interferon α 2a induces complete remission of acute myeloid leukemia in a postessential thrombocythemia myelofibrosis permitting allogeneic stem cell transplantation. *Annals of hematology* 92:3 2013 Mar pg 407-9
- Eggermont 11.2012** Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Salès F, Dummer R, Robert C, Schadendorf D, Patel PM, de Schaetzen G, Spatz A, Keilholz U. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3810-8.
- Eggermont 01.2012** Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Santinami M, Salès F, Schadendorf D, Patel P, Dummer R, Robert C, Keilholz U, Yver A, Spatz A. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer.* 2012 Jan;48(2):218-25.
- Eggermont 2008** Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Salès F, Gore M, Mackie R, Kusic Z, Dummer R, Hauschild A, Musat E, Spatz A, Keilholz U; EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008 Jul 12;372(9633):117-26.
- Gowin 2012** Gowin K, Thapaliya P, Samuelsson J, Harrison C, Radia D, Andreasson B, Mascarenhas J, Rambaldi A, Barbui T, Rea C, Camoriano J, Gentry A, Kiladjian JJ, O'Connell C, and Mesa R. Experience with pegylated Interferon alpha-2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. *Haematologica.* 2012; 97:xxx
- Hauschild 2009** Hauschild A, Dummer R, Ugurel S, Kaehler KC, Egberts F, Fink W, Both-Skalsky J, Laetsch B, Schadendorf D., Combined treatment with pegylated interferon-alpha-2a and dacarbazine in patients with advanced metastatic melanoma: a phase 2 study. *Cancer.* 2008 Sep 15;113(6):1404-11
- Kaehler 2009** Kaehler KC, Sondak VK, Schadendorf D, Hauschild A. Pegylated interferons: prospects for the use in the adjuvant and palliative therapy of metastatic melanoma. *Eur J Cancer.* 2010 Jan;46(1):41-6.
- Lipton 2007** Lipton JH, Khoroshko N, Golenkov A, Abdulkadyrov K, Nair K, Raghunadharao D, Brummendorf T, Yoo K, Bergstrom B; Pegasys CML Study Group., Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon-alpha-2a (40 kD) (Pegasys) versus interferon alpha-2a (Roferon-A) in patients with treatment-naïve, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2007 Mar;48(3):497-505
- Nicolini 2011** Nicolini FE, Hayette S, Legros L, Rousselot P, Maloisel F, Tulliez M, Guerci A, Charbonnier A, Prébet T, Rigal-Huguet F, Chabane K, Magaud JP, Paillet C, Pivot C, Michallet M, Pegylated IFN- α 2a combined to imatinib mesylate 600mg daily can induce complete cytogenetic and molecular responses in a subset of chronic phase CML patients refractory to IFN alone or to imatinib 600mg daily alone. *Leuk Res.* 2011 Jan;35(1):80-6.
- Preudhomme 2010** Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, Coiteux V, Gardembas M, Berthou C, Vekhoff A, Rea D, Jourdan E, Allard C, Delmer A, Rousselot P, Legros L, Berger M, Corm S, Etienne G, Roche-Lestienne C, Eclache V, Mahon FX, Guilhot F; SPIRIT Investigators; France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (FI-LMC). Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2511-21.
- Recchia 2008** Recchia F, Candeloro G, Necozone S, Fumagalli L, Bratta M, Rea S. Multicenter phase II study of chemoimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. *Anticancer Drugs.* 2008 Feb;19(2):201-7.
- Simonsson 2011** Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevörn B, Remes K, Stentoft J, Almqvist A, Björemann M, Flogegård M, Koskenvesa P, Lindblom A, Malm C, Mustjoki S, Myhr-Eriksson K, Ohm L, Räsänen A, Sinisalo M, Sjölander A, Strömberg U, Bjerrum OW, Ehrencrona H, Gruber F, Kairisto V, Olsson K, Sandin F, Nagler A, Nielsen JL, Hjorth-Hansen H, Porkka K; Nordic CML Study Group., Combination of pegylated IFN- α 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2011 Sep 22;118(12):3228-35.
- Szczeklik 2013** Szczeklik. Internia Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; 1713-1719.
- Targoński i 2013** Ł. Targoński, D. Kwapisz, G. Rymkiewicz, J. Walewski, Nowotwór z blastycznych plazmacytoidnych komórek dendrytycznych (BPDCN) — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie w doświadczeniu jednego ośrodka, *Onkologia w praktyce klinicznej* 2013, tom 9, nr 6, 230-238
- Jamrozia k 2012** K. Jamrozia, O. Grzybowska-Izydorzyczyk, A. Szmigielska-Kapłon, D. Jesionek-Kupnicka, E. Wawrzyniak, B. Pierkowska-Grela, T.z Robak, Nowotwory z blastycznych plazmacytoidnych komórek dendrytycznych – opis dwóch przypadków, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 9/2012, s. 699-704
<http://www.czytelniamedyczna.pl/4160,nowotwory-z-blastycznych-plazmacytoidalnych-komerek-dendrytycznych-opis-dwoch-p.html>

Rekomendacje kliniczne

- AHS 2013** Alberta Health Services – kwiecień 2013. Clinical Practice Guideline LYHE-002 version 8
- AHS 2009** *Acute Myeloid Leukemia, Clinical Practice Guideline Lyhe-006*, Alberta Health Service 2009
- ASBMT 2008** American Society for Blood and Marrow Transplantation Position Statement, The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Myeloid Leukemia in Adults, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, tom 14, 2008, ss. 135-136
- BCSF 2011** Jones G. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant, British Committee for Standards in Haematology <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x/pdf>

- BCSF 2013** British Committee for Standards in Haematology, Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms, http://www.bcsghguidelines.com/documents/T_NHL_guideline_3_8_13_updated_with_changes_accepted_v1_rg.pdf
- BCSF 2011** Jones G. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant, British Committee for Standards in Haematology <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x/pdf>
- BCSF 2013** British Committee for Standards in Haematology, Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms, http://www.bcsghguidelines.com/documents/T_NHL_guideline_3_8_13_updated_with_changes_accepted_v1_rg.pdf
- PBCN 2011** Pan Birmingham Cancer Network (NHS) 2011. Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document_file/document/4dd389ee358e98267b00095c/guideline_for_the_management_of_acute_lymphoblastic_leukaemia_all_version_2_0.pdf
- BSH 2006** Milligan D. W., D. Grimwade et al. (British Society for Haematology), Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults, *British Journal of Haematology*, tom 135, 2006, ss. 450-474
- DGHO 2012** <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie>
- ESMO 2013** Dreyling M. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/4/857.full.pdf+html>
- NCCN 2013** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidrlines): Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2013, https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
- NCI 2013** National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
- NCI 2013** National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
- NCI 2013** National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)
- NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidrlines): Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2014, https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
- CCO 2008** Zaretsky Y., M. Crump et al., *Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients*, Cancer Care Ontario 2008
- ELN 2010** Döhner H., E. H. Estey et al., Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet, *Blood*, American Society of Hematology, tom 115, nr 3, 2010, ss. 453-474
- ESMO 2010** Frey M. F., M. Dreyling et al., Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, tom 21, dodatek 5, 2010, ss. v158-v161
- GMCCN 2011** Dennis M., D. Osborne et al., *Guidelines for the management of Acute Myeloid Leukaemia*, Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011
- PUO 2011** Skotnicki Aleksander B, Zdziarska Joanna. Mastocytoza. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2011.
- PUO 2011** Hołowiecki J., A. Hołowiecka, Ostre białaczki szpikowe, [w:] M. Krzakowski, W. W. Jędrzejczak et al. (red.), *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok*, tom 2, Gdańsk 2011, ss. 626-639
- PUO 2013** Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013.

9.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 15. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji - Embase .

	Kwerenda	Wyniki
1	Letterer Siwe.ti,ab,kw.	152
2	exp malignant histiocytosis/	430
3	Malignant histiocytosis.ti,ab,kw.	456
4	histiocytosis Malignant.ti,ab,kw.	11
5	exp Erdheim Chester disease/	553
6	Erdheim Chester.ti,ab,kw.	547
7	exp mastocytoma/	1109
8	"mastocytom*".ti,ab,kw.	1107
9	exp histiocytic sarcoma/	287
10	Histiocytic sarcoma.ti,ab,kw.	370
11	malignant neoplasms of lymphoid.ti,ab,kw.	9
12	malignant neoplasms of hematopoietic.ti,ab,kw.	2
13	lymphoid malignant neoplasms.ti,ab,kw.	3
14	hematopoietic malignant neoplasms.ti,ab,kw.	4
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	3363
16	exp peginterferon alpha2a/	6609
17	pegylated interferon alfa-2a.ti,ab,kw.	327
18	PEG-IFN alpha-2A.ti,ab,kw.	286
19	PEG-interferon alfa-2A.ti,ab,kw.	69
20	polyethylene glycol-interferon alfa-2A.ti,ab,kw.	0
21	PEG-IFN alfa-2A.ti,ab,kw.	150
22	Pegasys.ti,ab,kw.	266
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	6979
24	nd 23	4

Tabela 16. Tabela 14. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji - Cochrane

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
#1	peginterferon alfa-2a:ti,ab,kw or pegylated interferon alfa-2a:ti,ab,kw or PEG-IFN alpha-2a:ti,ab,kw or PEG-interferon alfa-2A:ti,ab,kw or Pegasys:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (Word variations have been searched)	554
#2	Other specified malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic and related tissue:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	specified malignant neoplasms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#4	#3 or #4	10
#5	#1and #4	0

Załącznik 1.

Leki refundowane w ramach chemioterapii, wyciąg z obwieszczenia MZ, podano jedynie wskazania łączące się merytorycznie ze zleceniem.

Subst. czyn.	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
Kategoria dostępności: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Interferonum alfa 2a	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	111,13	C.32.
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217		211,68	222,26	C.32.
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	52,85	C.33.
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316		100,67	105,7	C.33.
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415		150,99	158,54	C.33.
Interferonum alfa 2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	440,56	C.34.
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118		302,1	317,21	C.34.
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	C.34.
Kategoria dostępności: Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Peginterferonum alfa 2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	297	311,85	B.2.
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039219		712,8	748,44	B.2.
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039318		475,2	498,96	B.2.
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039417		891	935,55	B.2.
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039516		594	623,7	B.2.