



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

### **Roferon-a (Interferon $\alpha$ -2a) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10 C96.2)**

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

Raport nr: OT.434.15.2016

Data ukończenia: lipiec 2016 r.

---

## Wykaz skrótów

**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**ASM** – agresywna mastocytoza układowa

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**EMA** – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków

**FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków w USA

**HSCT** – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych;

**kinaza PI3** – phosphoinositide-3 kinase;

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**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.)

**MCL** – białaczka z komórek tłuszczowych;

**MedDRA** – (ang. *medical dictionary for regulatory activities*) słownik terminologii medycznej

**mTOR** – rapamycyna;

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**N** – liczba pacjentów w grupie/badaniu

**n** – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane

**nd** – nie dotyczy

**ORR** – całkowity odsetek odpowiedzi;

**OS** – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite

**PFS** – (ang. *progression-free survival*) przeżycie bez progresji

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**RK** – Rada Konsultacyjna

**RP** – Rada Przejrzystości

**SM** – mastocytoza układowa;

**SSM** – tłaca sie 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

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

**Ustawa o świadczeniach** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>7</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	7
3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości .....	11
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	13
<b>4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>14</b>
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo .....	14
5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje .....	15
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>16</b>
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	16
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	17
<b>7. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>18</b>
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>18</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>20</b>
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	20
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	20
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>21</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-05  
PLA.4600.217.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie guzów złośliwych z komórek tucznych (ICD-10 C96.2)

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

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:

Roferon-a (Interferonum alfa-2a), roztwór do wstrzykiwań, 3mln, 6mln, 9mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk.a 0,5 ml (+igła), kod EAN 5909990465118, 5909990465316, 5909990465415

Podmiot odpowiedzialny

Roche Polska Sp. z o.o, ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Leczenie guzów złośliwych z komórek tucznych (ICD-10 C96.2)

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 05.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.213.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 04.07.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Roferon-a (Interferonum alfa-2a), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. stosowany w leczeniu guzów złośliwych z komórek tucznych (ICD-10 C96.2), z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Z uwagi na fakt, że wskazana w rozdziale 1. *Podstawowe informacje o zleceniu* technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania raportu AOTM-RK-431-2/2014, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

**Tabela 1. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań Agencji**

Czynność	Komentarz Agencji
Weryfikacja informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego	Porównano Charakterystyki Produktu Leczniczego Roferon-a: najnowszej dostępnej na stronie <i>European Medicines Agency</i> oraz dokumentu użytego w raporcie nr AOTM-RK-431-2/2014. Nie stwierdzono zmian w obu dokumentach
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych praktyki klinicznej. Natomiast zaktualizowano wytyczne opisane w poprzednich raportach (tam, gdzie dostępna była aktualizacja). Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono nowych dowodów naukowych. Natomiast odnaleziono dodatkowe informacje o bezpieczeństwie leku Roferon-A, zamieszczone na stronie FDA. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi informacjami o bezpieczeństwie opisano w rozdziale 5. niniejszego

Czynność	Komentarz Agencji
	opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Na podstawie danych NFZ można wnioskować, że aktualne roczne wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Roferon w leczeniu guzów złośliwych z komórek tucznych (ICD-10 C96.2) wynoszą około 32 tys. zł – 2015 rok oraz 16 tys. zł – 2016 rok (dane obejmują miesiące styczeń-kwiecień).

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Interwencja oceniana

##### Interferon $\alpha$ -2a

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Cytokiny i czynniki immunomodulujące, Interferony

**Kod ATC:** L03A B04

**Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań

**Dawkowanie:**

##### Białaczka włochatokomórkowa

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

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

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

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

##### Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Produkt Roferon-A jest wskazany w leczeniu pacjentów z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposi'ego, bez objawów uogólnionych, u których liczba limfocytów CD4 wynosi  $> 250$  komórek/mm<sup>3</sup>. Jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z AIDS, u których liczba limfocytów CD4 wynosi  $< 250$  komórek/mm<sup>3</sup>, lub u pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie lub z objawami uogólnionymi, uzyskać odpowiedź na leczenie produktem Roferon-A, dlatego też nie należy u nich stosować takiego leczenia. Optymalne dawkowanie nie zostało jeszcze dokładnie ustalone.

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

Dawka początkowa: Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych w dawce wzrastającej do co najmniej 18 milionów j.m. na dobę, a jeśli to możliwe do 36 milionów j.m. na dobę przez 10-12 tygodni u chorych w wieku 18 lat lub starszych. Zalecany jest następujący schemat zwiększania dawki: dni 1-3 (3 miliony j.m. na dobę), dni 4-6 (9 milionów j.m. na dobę), dni 7-9 (18 milionów j.m. na dobę) oraz, jeżeli chory toleruje tę dawkę, zwiększyć do: dni 10-84 (36 milionów j.m. na dobę)

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

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

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

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

### Przewlekła białaczka szpikowa

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

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

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

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

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

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

### Chłoniaki skórne z limfocytów T (CTCL)

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

Nie ustalono optymalnego dawkowania w tym wskazaniu.

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

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

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

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

### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B



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

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

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

Dzieci: dzieciom z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B podawano produkt w dawce do 10 milionów j.m./m<sup>2</sup>/pc. z dobrą tolerancją. Jednakże nie wykazano skuteczności terapii.

#### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z rybawiryną

Pacjenci z nawrotem choroby

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

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

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

Pacjenci dotychczas nieleczeni

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

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

Dawkowanie rybawiryny: jak wyżej

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

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

Roferon-A w monoterapii

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

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

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

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

### Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

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

Zalecane dawkowanie: Produkt Roferon-A powinien być podawany jednocześnie z chemioterapią konwencjonalną (taką jak skojarzone podawanie cyklofosfamidu, prednizonu, winkrystyny i doksorubicyny) w dawce 6 milionów j.m./m<sup>2</sup> pc. podawanej podskórnie od dnia 22. do dnia 26. każdego 28 -dniowego cyklu leczenia.

### Zaawansowane stadium raka nerki

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z winblastyną

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Czerniak złośliwy po leczeniu chirurgicznym

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

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

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

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

**Mechanizm działania:** Wykazano, że Roferon-A posiada wiele właściwości naturalnego, ludzkiego  $\alpha$ -interferonu. Produkt Roferon-A wywiera działanie przeciwwirusowe poprzez wywoływanie w komórkach stanu oporności na zakażenie wirusami oraz modulowanie efektorowej części układu immunologicznego, odpowiedzialnej za neutralizację wirusów lub eliminację zakażonych wirusami komórek. Mechanizm przeciwnowotworowego działania produktu Roferon-A nie został dotąd poznany. Jednakże, różnorodne zmiany opisywano w ludzkich komórkach nowotworowych pod wpływem produktu Roferon-A: w komórkach

HT 29 stwierdzono wyraźne zmniejszenie syntezy DNA, RNA i białek. Stwierdzono, że Roferon-A wywiera działanie przeciwproliferacyjne in vitro w stosunku do komórek wielu ludzkich nowotworów i hamuje wzrost niektórych ludzkich nowotworów przeszczepionych na nagie myszy. Testom na wrażliwość na produkt Roferon-A poddawano niewielką liczbę ludzkich linii komórek nowotworowych wzrastających in vivo u mających obniżoną odporność nagich myszach. Aktywność przeciwproliferacyjna in vivo produktu Roferon-A badano na nowotworach takich, jak śluzowaty rak piersi, gruczolakorak kątncy, rak jelita grubego i rak prostaty. Stopień aktywności przeciwproliferacyjnej był różny.

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

**Przeciwwskazania:** Roferon-A jest przeciwwskazany u pacjentów z:

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

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

Źródło: ChPL Roferon-A

### 3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Produkt leczniczy Roferon-a (Interferon  $\alpha$ -2a) stosowany w leczeniu guzów złośliwych z komórek tucznych (ICD-10 C96.2) był już wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianego produktu leczniczego Nexavar we wskazaniu leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 218/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leku Roferon-a (interferon alfa) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Roferon-a (interferonum alfa-2a) we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C96.2 guzy złośliwe z komórek tucznych, w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii. <b>Uzasadnienie:</b>	

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>W przypadku chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych, dowody naukowe o niskiej jakości przemawiają za skutecznością kliniczną stosowania interferonu <math>\alpha</math>-2a u pacjentów z agresywną postacią choroby. W retrospektywnym badaniu Lim 2009 porównującym różne interwencje, odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię był najwyższy w grupie leczonych interferonem. Także międzynarodowe rekomendacje kliniczne dla agresywnej postaci mastocytozy układowej przemawiają na korzyść wnioskowanej technologii.</p>	
<p>Rekomendacja nr 65/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie interferonu alfa-2a we wskazaniach określonych kodami ICD10: C96.2 i C81 z rozszerzeniami, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>		<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie interferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD10: C96.2 – guzy złośliwe z komórek tucznych.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>W przypadku chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych, dowody naukowe o niskiej jakości przemawiają za skutecznością kliniczną stosowania interferonu <math>\alpha</math>-2a u pacjentów z agresywną postacią choroby.</p> <p>W retrospektywnym badaniu Lim 2009 porównującym różne interwencje, odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię był najwyższy w grupie leczonych interferonem. Także międzynarodowe rekomendacje kliniczne dla agresywnej postaci mastocytozy układowej przemawiają na korzyść wnioskowanej technologii.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną interferon <math>\alpha</math>-2a, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>

Źródło: [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)

### 3.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

- guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2): Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Cisplatinum; Cladribinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Dacarbazineum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Idarubicini hydrochloridum; Ifosfamidum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Tioguaninum; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum

Ponadto w raporcie nr AOTM-RK-431-2/2014 zaznaczono, że jako komparatory dla interferonu  $\alpha$ -2a w odnalezionej publikacji w wskazaniu agresywna postać mastocytozy układowej stosowano: hydroksymocznik, imatynib, 2-chlorodeoksyadenozynę.

## 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzedniego raportu Agencji, w ramach niniejszego Raportu przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych opublikowanych w latach 2014-2016.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/Guidelines>)
- *National Comprehensive Cancer Network* ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site))
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- *The National Institute for Health and Care Excellence* (<http://www.nice.org.uk/guidance>)
- *ASCO* <http://www.instituteforquality.org/practice-guidelines>
- *National Health and Medical Research Council* (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>)
- *National Guideline Clearinghouse* (<http://www.guideline.gov/>)
- *New Zealand Guidelines Group* ([http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im\\_field\\_publication\\_type%3A26](http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26))
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>)
- *Agency for Health Research and Quality* (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>)
- *GIN* <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>
- *Trip DataBase* [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)

Do raportu włączono 4 wytyczne: polskie *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* (PTOK) – wytyczne z 2013 roku i Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 roku; duńskie, *przegląd systematyczny* (Andersen 2012) oraz opinię ekspercką dot. leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej (Arock 2008).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej**

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
	Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) (rekomendacje dotyczą wyłącznie agresywnej postaci mastocytozy układowej)
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013)	<b>Interferon <math>\alpha</math></b> jest zalecany w leczeniu cytoredukcyjnym u chorych na mastocytozę układową. wskazuje na skuteczność leku u części chorych z SSM oraz powoli postępującą ASM, włączając większe odpowiedzi kliniczne. Z kolei u chorych z ASM lub MCL z cechami szybkiej progresji PTOK wskazuje na przeważnie brak odpowiedzi na leczenie.
Polska Unia Onkologii 2011 r., zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, w tym w agresywnej	Na obecnym etapie wiedzy zaleca się rozpoczynanie leczenia agresywnych postaci choroby za pomocą <b>interferonu <math>\alpha</math>-2b</b> , zwykle w skojarzeniu z kortykosteroidami. <b>Interferon <math>\alpha</math></b> jest często uważany za lek cytoredukcyjne pierwszego rzutu w terapii objawowej mastocytozy układowej. W przypadku oporności lub nietolerancji interferonu $\alpha$ bądź konieczności szybkiego zmniejszenia masy guza w I linii leczenia stosuje się również kladrybinę. Pozytywne doświadczenia w leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych chorych z obecną mutacją wrażliwą na ich działanie zaowocowały zatwierdzeniem przez FDA imatynibu w dawce 400 mg/d. do leczenia dorosłych chorych na agresywną mastocytozę bez mutacji KITD816V lub z nieznanym stanem mutacji KIT. Większość pacjentów z obecną mutacją onkogenu FIP1L1-PDGFR $\alpha$ odpowiada na leczenie imatynibem w dawce 100 mg/d. Wyniki badań

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
mastocytozie układowej (PUO 2011)	imatynbu i nilotynibu wykazują jednak ich niewielką przydatność u większości chorych na mastocytozę (z obecną mutacją KITD816V). W badaniach <b>dazatynibu</b> wykazano pewną skuteczność tej substancji u chorych z obecną mutacją KITD816V, jednak liczba danych jest zbyt mała. Trwają intensywne badania midostaurinu (PCK412), aktywnego wobec mutantów KIT D816Y oraz D826V. Badania 1. i 2. fazy dają nadzieję na przełom w leczeniu mastocytozy, choć na obecnym etapie wiedzy nie można określić docelowej grupy pacjentów, którzy potencjalnie odniosą korzyść z tej terapii. Obiecujące wstępne wyniki w badaniach na zwierzętach uzyskano też, stosując masitinib, inhibitor kinazy tyrozynowej aktywny wobec kinaz KIT, PDGFR i LYN. Istnieją ponadto pojedyncze doniesienia o skuteczności cyklosporyny A w skojarzeniu z metyloprednizolonem, hydroksymocznikiem oraz talidomidu.
Dania mastocytoza układowa, przegląd systematyczny (Andersen 2012)	- aktualnie nie istnieje żadne rekomendowane leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej - najlepiej zbadaną interwencją są <b>interferon <math>\alpha</math></b> (bez wskazania na interferon $\alpha$ -2a lub 2b) oraz kladrybina
Opinia ekspercka dot. leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej (Arock 2008)	Leczenie polega na leczeniu objawowym głównie w oparciu o leki przeciwhistaminowe (H1 i H2) oraz leczeniu przeciwozrostowym w oparciu o <b>interferon <math>\alpha</math></b> (bez rozróżnienia czy interferon $\alpha$ -2a czy 2b) w połączeniu z kortykosteroidami. W niektórych przypadkach pacjentów bez mutacji D816V KIT imatynib lub masytynib mogą wykazywać skuteczność.

Źródło: PTOK 2013, AOTM-RK-431-2/2014

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnej Interferon  $\alpha$ -2a w leczeniu guzów złośliwych z komórek tłuszczowych (ICD-10 C96.2) przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, *The Cochran Library* oraz Embase via Ovid. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9 czerwca 2016 roku. Zostało ono ograniczone do daty wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTM-RK-431-2/2014.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz medycznych zostały przedstawione w rozdziale 9.2. niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do raportu.

**Populacja:** pacjenci z guzami złośliwymi z komórek tłuszczowych w tym pacjenci z agresywną mastocytozą układową oraz pacjenci z guzami z komórek tłuszczowych.

**Interwencja:** interferon  $\alpha$ -2a

**Komparator:** nie ograniczono.

**Punkty końcowe:** nie ograniczono – wszystkie punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem.

**Metodyka:** wyłączano doniesienia konferencyjne.

**Inne:** publikacje opublikowane po 2014, publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.

### 5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo

W ramach wcześniejszego opracowania Agencji (AOTM-RK-431-2/2014) zidentyfikowano następujące badania dotyczące stosowania interferon  $\alpha$ -2a w rozpoznaniu ICD-10 C96.2: *Lim 2009*.

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

#### Lim 2009

Odnaleziono jedną publikację (Lim 2009), stanowiącą analizę retrospektywną, w której oceniano skuteczność interferonu  $\alpha$  (**nie sprecyzowano, czy stosowano interferon  $\alpha$ -2a czy 2b**) w populacji pacjentów z mastocytozą układową, w tym z agresywną postacią choroby. Do grupy otrzymującej interferon  $\alpha$  z/bez prednizonu włączono 14 pacjentów (w ostatecznej analizie zestawiono dane dla 10 pacjentów, obserwacja > 1 mies.) z agresywną postacią mastocytozy układowej (poza interferonem oceniano również

skuteczność hydroksymocznika, n=1, imatynibu, n=4, 2-chlorodeoksyadenozyny, n=2). Dawka interferonu wahała się od 0,5 miliona jednostek / dzień do 10 milionów jednostek / 3 x dziennie.

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

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

Źródło: raport Agencji nr AOTM-RK-431-2/2014

## 5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje

**W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Roferon-A, informacje o bezpieczeństwie na podstawie odnalezionych badań, informacje o bezpieczeństwie odnalezione na stronie FDA.**

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie odnalezionych badań

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

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

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

Źródło: raport Agencji nr AOTM-RK-431-2/2014

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Roferon-A

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

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

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

Źródło: ChPL Roferon-A

### Informacje o bezpieczeństwie odnalezione na stronie FDA

Najpoważniejsze ewentualne skutki uboczne stosowania Roferon-A obejmują:

- Problemy ze zdrowiem psychicznym – Roferon-A u niektórych pacjentów może powodować objawy pogorszenia nastroju lub zaburzenia zachowania. Do tych objawów należą: drażliwość, depresja, i niepokój. Niektórzy pacjenci mogą przejawiać agresywne zachowanie. U niektórych pacjentów mogą wystąpić myśli samobójcze i może dochodzić do prób samobójczych. Odnotowano kilka przypadków samobójstwa po zażyciu Roferon-A. Byli narkomani zażywając Roferon-A mogą ponownie powrócić do narkomanii.
- Problemy z sercem – Roferon-A u niektórych pacjentów może powodować wzrost ciśnienia krwi, szybkie bicie serca, ból w klatce piersiowej i bardzo rzadko zawał serca.
- Problemy z krążeniem – u wielu pacjentów przyjmujących Roferon-A odnotowano spadek liczby białych krwinek i ich płytek. Jeśli liczba krwinek jest zbyt niska, pacjent może być narażony na ryzyko zakażenia lub krwawienia.

Źródło: <http://www.fda.gov/default.htm> (dostęp w dniu 29.06.2016)

## 6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 25.02.2016 r, produkt leczniczy Roferon-a (Interferon  $\alpha$ -2a), finansowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1);
- leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2);
- nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej (C64); obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84); inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarniczych (C85); białaczka włochatokomórkowa (HAIRY-CELL) (C91.4); naczyniaki krwionośne i naczyniaki chłonne jakiegokolwiek umiejscowienia (D18); czerwienica prawdziwa (D45); przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (D47.1); nadpłytkowość samoistna (D75.2); guzy złośliwe z komórek tucznych (C96.2) - Interferon  $\alpha$ -2a stosowany w chemioterapii na zasadach *off-label* tj. poza zarejestrowanym wskazaniem.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z Obwieszczenia MZ dotyczące ocenianego leku Nexavar.

Tabela 4. Dane z Obwieszczenia MZ dotyczące leku Roferon-a (Interferon  $\alpha$ -2a)

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań , 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990 465118	47,52	49,9	49,9	bezpłatny	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań , 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990 465316	95,04	99,79	99,79	bezpłatny	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do	1 strzyk.a 0,5 ml	5909990 465415	142,56	149,69	149,69	bezpłatny	0



Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
	wstrzykiwań , 9 mln j.m./0,5 ml	(+igła)						

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

## 6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W poniższych tabelach przedstawiono dane NFZ, otrzymane pismem z dnia 23.06.2016, znak DGL.036.54.2016.W.16744.WIK. Dane za 2016 rok obejmują miesiące: styczeń-kwiecień.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z ICD-10: C96.2 (unikalne niepowtarzające się numery PESEL), u których zrefundowano w ramach chemioterapii leki zawierające substancję czynną Interferonem alfa -2a w podziale na EANy z wartością ich refundacji, liczbą opakowań w podziale na latach 2012-2016**

Rok realizacji	Produkt rozliczeniowy	Kod EAN leku	Liczba pacjentów	Ilość podanej substancji czynnej	Liczba jednostek	Wartość rozliczonych jednostek	Liczba opakowań
2013	5.03.08.10.0000035 INTERFERONOM ALFA-2A – P– POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	300000465118	2	63000000	3000000	4 116,95	21
2013	5.03.08.10.0000035 INTERFERONOM ALFA-2A – P– POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	300000405415	1	18000000	9000000	298,44	2
2014	5.03.08.10.0000035 INTERFERONOM ALFA-2A – P– POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	300000465118	3	291 000081	3000000	6 350,01	97
2014	5.03.08.10.0000035 INTERFERONOM ALFA-2A – P– POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	300000465316	1	126000000	6000000	3 573,85	21
2015	5.03.08.10.0000035 INTERFERONOM ALFA-2A – P– POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	300000465118	5	387000132	3000000	18 813,25	129
2015	5.03.08.10.0000035 INTERFERONOM ALFA-2A – P– POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	300000465316	1	354000000	6000000	14 235,50	59
2016	5.03.08.10.0000035 INTERFERONOM ALFA-2A – P– POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	300000465118	3	216000030	3000000	9 331,60	72
2016	5.03.08.10.0000035 INTERFERONOM ALFA-2A – P– POZAJELITOWO (PARENTERAL) -	300000465316	1	228000000	6000000	7 027,91	38

Rok realizacji	Produkt rozliczeniowy	Kod EAN leku	Liczba pacjentów	Ilość podanej substancji czynnej	Liczba jednostek	Wartość rozliczonych jednostek	Liczba opakowań
	1000000 J.M.						

Źródło: dane NFZ

**Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL), u których zrefundowano lek EAN 5909990465316 w ramach świadczeń udzielonych w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2016 na który była wydana zgoda**

2012	SUBSTANCJE CZYNNNE W PT W RAMACH ŚWIADCZENIA CHEMIOTERAPII NIESTANDARDOWEJ	C96.2	2	26 027,42
2013	SUBSTANCJE CZYNNNE W PT W RAMACH ŚWIADCZENIA CHEMIOTERAPII NIESTANDARDOWEJ	C96.2	1	10 200,00
2014	SUBSTANCJE CZYNNNE W PT W RAMACH ŚWIADCZENIA CHEMIOTERAPII NIESTANDARDOWEJ	C96.2	1	7 857,30

Źródło: dane NFZ

## 7. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych, przy czym na dzień zakończenia prac nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

## 8. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 04.05.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Roferon-a (Interferonum alfa-2a), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. stosowany w leczeniu guzów złośliwych z komórek tucznych (ICD-10 C96.2).

Z uwagi na fakt, że oceniana technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania raportów nr: AOTM-RK-431-2/2014.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2): Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Cisplatinum; Cladribinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Dacarbazinum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Idarubicini hydrochloridum; Ifosfamidum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Tioguaninum; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum.

Ponadto w raporcie nr AOTM-RK-431-2/2014 zaznaczono, że jako komparatory dla interferonu  $\alpha$ -2a w odnalezionej publikacji w wskazaniu agresywna postać mastocytozy układowej stosowano: hydroksymocznik, imatynib, 2-chlorodeoksyadenozynę.

### Rekomendacja kliniczne

Do raportu włączono 4 wytyczne (PTOK 2013, PUO 2011; Andersen 2012 oraz Arock 2008) w agresywnej postaci mastocytozy układowej.

W rekomendacji PTOK 2013 i Arock 2008 Interferon  $\alpha$  (bez rozróżnienia na interferon  $\alpha$ -2a i 2b) wymieniany jest jako opcja leczenia w agresywnej postaci mastocytozy układowej.

Rekomendacja Andersen 2012 oparta o przegląd systematyczny podkreśla, że obecnie nie jest rekomendowane żadne konkretne leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej, a leczenie

interferonem stanowi jedną z najlepiej zbadanych opcji. Polskie rekomendacje z 2011 roku leczenia agresywnej mastocytozy układowej zalecają stosowanie interferonu  $\alpha$ -2b.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji leczenia guzów z komórek tucznych.

### **Analiza kliniczna**

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

W ramach wcześniejszego opracowania Agencji (AOTM-RK-431-2/2014) Odnaleziono jedną publikację (Lim 2009), stanowiącą analizę retrospektywną, w której oceniano skuteczność interferonu  $\alpha$  (nie sprecyzowano, czy stosowano interferon  $\alpha$ -2a czy 2b) w populacji pacjentów z mastocytozą układową, w tym z agresywną postacią choroby. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie interferonem w grupie pacjentów z agresywną postacią mastocytozy układowej wyniósł 60% i był najwyższy ze wszystkich ocenianych w analizie interwencji (hydroksymocznik (0/1; 0%), imatynib (2/4; 50%), 2-chlorodeoksyadenozyna (1/2; 50%).

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

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

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Na podstawie danych NFZ można wnioskować, że aktualne roczne wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Roferon w leczeniu guzów złośliwych z komórek tucznych (ICD-10 C96.2) wynoszą około 32 tys. zł – 2015 rok oraz 16 tys. zł – 2015 rok (dane obejmują miesiące styczeń-kwiecień).

## 9. Załączniki

### 9.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
AOTM-RK-431-2/2014	Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Interferon $\alpha$ -2a, dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81.

### 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.06.2016 r.)

Search	Query	Items found
#17	Search (((("Mast-Cell Sarcoma"[Mesh]) OR "Mastocytosis, Systemic"[Mesh]) OR Malignant mast cell tumour[Title/Abstract]) OR Mast-Cell Sarcoma[Title/Abstract]) OR Aggressive systemic mastocytosis[Title/Abstract]) OR Mast cell sarcoma[Title/Abstract]) AND (((("interferon alfa-2a" [Supplementary Concept]) OR Roferon-A[Title/Abstract]) OR interferon alfa-2a[Title/Abstract])	1
#16	Search (("interferon alfa-2a" [Supplementary Concept]) OR Roferon-A[Title/Abstract]) OR interferon alfa-2a[Title/Abstract]	4734
#15	Search interferon alfa-2a[Title/Abstract]	606
#14	Search Roferon-A[Title/Abstract]	141
#13	Search "interferon alfa-2a" [Supplementary Concept]	4453
#10	Search (((("Mast-Cell Sarcoma"[Mesh]) OR "Mastocytosis, Systemic"[Mesh]) OR Malignant mast cell tumour[Title/Abstract]) OR Mast-Cell Sarcoma[Title/Abstract]) OR Aggressive systemic mastocytosis[Title/Abstract]) OR Mast cell sarcoma[Title/Abstract]	2836
#9	Search Mast cell sarcoma[Title/Abstract]	44
#8	Search Aggressive systemic mastocytosis[Title/Abstract]	72
#7	Search Mast-Cell Sarcoma[Title/Abstract]	44
#6	Search Malignant mast cell tumour[Title/Abstract]	2
#5	Search "Mastocytosis, Systemic"[Mesh]	779
#2	Search "Mast-Cell Sarcoma"[Mesh]	2046

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 09.06.2016 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp systemic mastocytosis/	1882
2	Mast-Cell Sarcoma.ti,ab,kw.	48
3	systemic mastocytosis.ti,ab,kw.	1903
4	Malignant mast cell tumour.ti,ab,kw.	1
5	Aggressive systemic mastocytosis.ti,ab,kw.	129
6	Mast cell sarcoma.ti,ab,kw.	48
7	3 or 4 or 5 or 6	1927
8	exp alpha2a interferon/	5034
9	interferon alfa-2a.ti,ab,kw.	964
10	Roferon-A.ti,ab,kw.	145
11	8 or 9 or 10	5551
12	7 and 11	6

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 09.06.2016 r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Mast-Cell Sarcoma] explode all trees	0
#2	MeSH descriptor: [Mastocytosis, Systemic] explode all trees	0
#3	Mast-Cell Sarcoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	Mastocytosis, Systemic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#5	Malignant mast cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#6	Mast-Cell Sarcoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#7	Aggressive systemic mastocytosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	Mast cell sarcoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	21
#10	interferon alfa-2a:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	561
#11	Roferon-A:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#12	#10 or #11	610
#13	#9 and #12	0

## 10. Piśmiennictwo

Publikacje	
<b>Andersen 2012</b>	Christen Lykkegaard Andersen, Thomas Kielsgaard Kristensen, Marianne Tang Severinsen, Michael Boe Møller, Hanne Vestergaard, Olav J. Bergmann, Hans Carl Hasselbalch, Ole Weis Bjerrum; Systemic mastocytosis – a systematic review, Dan Med J 2012;59(3):A4397
<b>AOTM-RK-431-2/2014</b>	Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Interferon $\alpha$ -2a, dazatyn b w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81.
<b>Arock 2008</b>	Pr Michel AROCK, 2008, Aggressive systemic mastocytosis, oprha.net Nr ORPHA98850
<b>ChPL Roferon-a</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-a (Interferon $\alpha$ -2a)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27)
<b>Podlewski 2009</b>	J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
<b>PTOK 2013</b>	Krzysztof Lewandowski. Mastocytoza. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013.
<b>PUO 2011</b>	Skotnicki Aleksander B, Zdziarska Joanna. Mastocytoza. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2011.
<b>Szczeklik 2013</b>	Szczeklik k. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; 1713-1719.