

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



**MIDOSTAURYNA (RYDAPT) W LECZENIU DOROSŁYCH  
PACJENTÓW Z AGRESYWNĄ MASTOCYTOZĄ UKŁADOWĄ,  
MASTOCYTOZĄ UKŁADOWĄ Z NOWOTWOREM UKŁADU  
KRWIOTWÓRCZEGO LUB BIAŁACZKĄ MASTOCYTARNĄ**



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27.09.2018

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Novartis Poland**  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa, Polska

[Redacted text block]

## Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>8</b>
2.1. Definicja .....	8
2.2. Etiologia i patogenezę .....	9
2.3. Obraz kliniczny .....	10
2.4. Rozpoznanie .....	12
2.5. Rokowania .....	13
2.6. Leczenie .....	15
2.6.1. Leczenie objawowe .....	15
2.6.2. Leczenie cytoredukcyjne .....	16
2.6.3. Ocena odpowiedzi na leczenie .....	17
2.7. Epidemiologia .....	21
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ</b> .....	<b>23</b>
<b>4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA</b> .....	<b>27</b>
<b>5. FINANSOWANIE INTERWENCJI</b> .....	<b>32</b>
5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce .....	32
5.2. Rekomendacje finansowe .....	34
<b>6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW</b> .....	<b>36</b>
6.1. Midostauryna .....	36
6.2. Kladrybina .....	39
6.3. Interferon $\alpha$ -2a .....	42
6.4. Daunorubicyna .....	47
6.5. Cytarabina .....	49
<b>7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO</b> .....	<b>55</b>
7.1. Populacja docelowa .....	55
7.2. Interwencja .....	55
7.3. Komparatory .....	55

7.4. Punkty końcowe .....	57
7.5. Metodyka badań.....	57
7.6. Podsumowanie.....	58
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>59</b>
<b>9. SPIS TABEL .....</b>	<b>62</b>
<b>10. SPIS RYSUNKÓW.....</b>	<b>63</b>

## Indeks skrótów

<b>AdvSM</b>	Mastocytoza układowa o ciężkim przebiegu ( <i>Advanced Systemic Mastocytosis</i> )
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa (alanine aminotransferase)
<b>Allo-HSCT</b>	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>aMCL</b>	Ostra białaczka mastocytarna ( <i>Acute Mast Cell Leukemia</i> )
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa ( <i>Acute Myeloid Leukemia</i> )
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilii ( <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>ASM</b>	Agresywna mastocytoza układowa ( <i>Aggressive Systemic Mastocytosis</i> )
<b>ASM-t</b>	Agresywna mastocytoza układowa przechodząca w białaczkę mastocytarną ( <i>ASM in transformation to MCL</i> )
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginowa ( <i>Aspartate aminotransferase</i> )
<b>2-CdA</b>	Kladrybina
<b>cMCL</b>	Ostra białaczka mastocytarna ( <i>Acute Mast Cell Leukemia</i> )
<b>D816V KIT</b>	Mutacja D816V w obrębie genu <i>c-kit</i>
<b>DA</b>	Schemat: daunorubicyna, cytarabina
<b>DAC</b>	Schemat: daunorubicyna, cytarabina, kladrybina
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy ( <i>Glucocorticosteroids</i> )
<b>IFN<math>\alpha</math></b>	Interferon alfa
<b>ISM</b>	Mastocytoza systemowa o powolnym przebiegu ( <i>Indolent systemic mastocytosis</i> )

<b>MC</b>	Komórki tuczne ( <i>Mast cel</i> )
<b>MCL</b>	Białaczka mastocytarna ( <i>Mast Cell Leukemia</i> )
<b>MIDO</b>	Midostauryna
<b>PDG<sub>2</sub></b>	Prostaglandyna D2
<b>Poli-CT</b>	Polichemioterapia <i>Poli-chemotherapy</i>
<b>SM-AHN</b>	Mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego ( <i>Systemic Mastocytosis with an Associated Hematologic Neoplasm</i> )
<b>SM</b>	Mastocytoza układowa ( <i>Systemic Mastocytosis</i> )
<b>SSM</b>	Tłąca się mastocytoza układowa ( <i>Smoldering Systemic Mastocytosis</i> )

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie midostauryny (Rydapt®) stosowanej w populacji dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego midostauryny (Rydapt®) oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania midostauryny (Rydapt®) oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać midostaurynę (Rydapt®) w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,

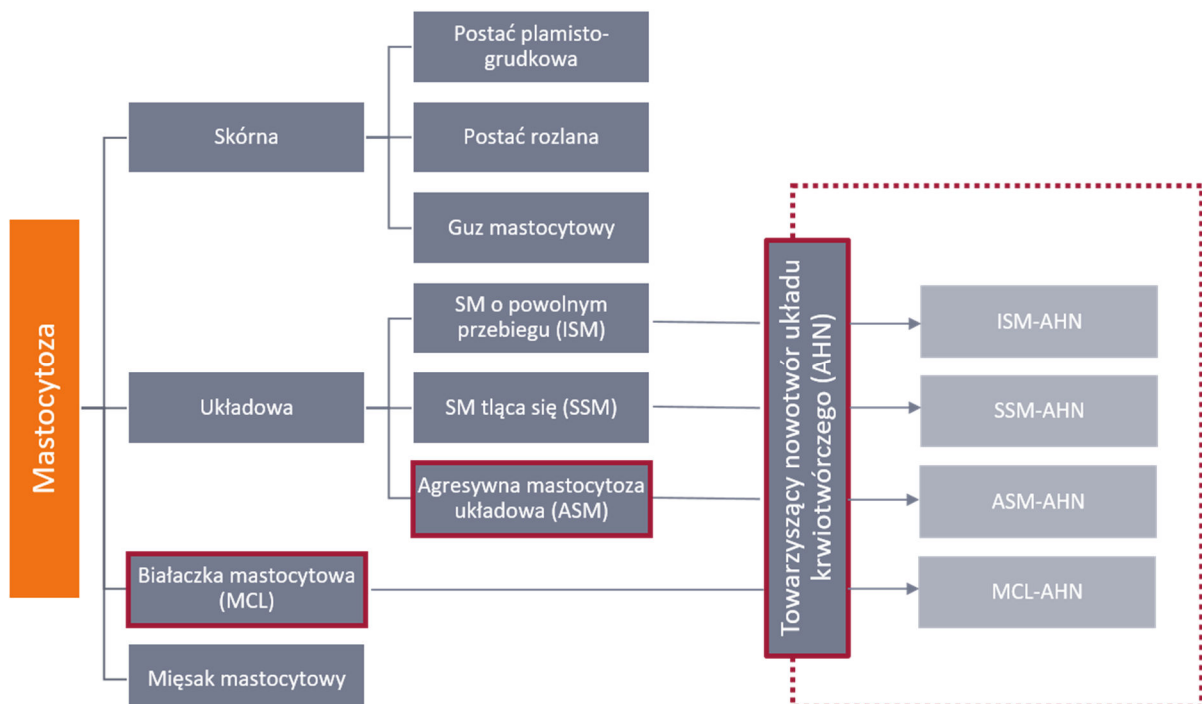
## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

Mastocytoza jest heterogenną grupą rzadkich chorób nowotworowych (guzy złośliwe z komórek tłuszcznych) charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem nieprawidłowych mastocytów (syn. komórek tłuszcznych; MC – *mast cell*) w jednym lub wielu narządach, najczęściej w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych. Choroba może przebiegać w 2 zasadniczych postaciach: skórnej, z jedno- lub wielogniskowym zajęciem skóry, oraz układowej (SM, *systemic mastocytosis*), kiedy dochodzi do naciekania co najmniej 1 narządu poza skórą. Postać układowa SM może cechować się łagodnym lub ciężkim przebiegiem klinicznym (AdvSM; *advanced mastocytosis*) [1, 2].

Najnowszą klasyfikację postaci klinicznych mastocytozy wg WHO przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Klasyfikacja postaci klinicznych mastocytozy wg WHO (2016) [1, 3, 4]**



Na czerwono wyróżniono podtypy SM będące przedmiotem niniejszej analizy HTA

Każdy z wyróżnionych podtypów SM cechuje się odmiennym obrazem klinicznym, postępowaniem terapeutycznym oraz rokowaniem [5].



## **Agresywna mastocytoza układowa – ASM (*aggressive systemic mastocytosis*) [ICD-10: C96.2; ORPHA:98850]**

ASM jest ciężką i rzadką postacią SM charakteryzująca się znacznymi naciekami MC w różnych tkankach prowadząc do zaburzenia funkcji oraz uszkodzenia narządów, przy braku/minimalnym zajęciu szpiku kostnego [1, 6]. W niektórych przypadkach forma ASM może stopniowo przechodzić w postać MCL (ASM-t, *ASM in transformation to MCL*) [3].

## **Mastocytoza układowa z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego – SM-AHN (*systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm*) [ICD-10: C96.2 (spotykana również klasyfikacja do D47.9); ORPHA:98849]**

SM-AHN to współistnienie SM oraz innej choroby nowotworowej układu krwiotwórczego m.in.

- ostrej białaczki mieloblastycznej,
- zespołu mielodysplastycznego/mieloproliferacyjnego,
- przewlekłej białaczki szpikowej i mielomonocytozowej,
- chłoniaka nieziarniczego [7].

Choroby te traktuje się niezależnie zarówno w odniesieniu do zalecanego postępowania, jak i rokowania, które w przypadku pacjentów z SM-AHN silnie zależą od choroby współtowarzyszącej.[8].

We wcześniejszej klasyfikacji jednostka określana była jako: mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych nie-mastocytarnych (SM-AHNMD; *systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease*) [3].

## **Białaczka mastocytarna (syn. białaczka z komórek tłuszczowych) – MCL (*mast cell leukemia*) [ICD-10: C94.3; ORPHA:98851]**

MCL jest bardzo rzadką formą SM. Charakteryzuje się istotnym naciekiem szpiku kostnego, a także nieprawidłową liczbą MC we krwi. Zmiany skórne są nieobecne w przypadku większości pacjentów [1, 9]. Może przebiegać jako postać ostra (podtyp aMCL – *acute mast cell leukemia*) lub przewlekła (podtyp cMCL – *chronic mast cell leukemia*). U części pacjentów MCL rozwija się w wyniku progresji innych podtypów SM [3].

## **2.2. Etiologia i patogeneza**

Przyczyną mastocytozy jest zaburzenie mechanizmów regulujących powstawanie, rozwój i proliferację MC [1].

Komórki tuczne występują licznie w całym organizmie, głównie wzdłuż naczyń krwionośnych i chłonnych. Pełnią ważne role w procesach zapalnych, angiogenezie oraz w reakcjach immunologicznych [10]. Powstają z wielopotencjalnych hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku dojrzewając głównie w wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych oraz tkance łącznej okołonaczyniowej, nie tracąc przy tym przezbłonowego receptora KIT wrażliwego na działanie czynnika pobudzającego komórki wielopotencjalne tzw. KIT liganda. Receptor KIT jest białkiem kodowanym przez protoonkogen *c-kit*, którego mutacja doprowadza do powstania receptora zdolnego do aktywacji niezależnie od obecności liganda, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej proliferacji klonalnych MC [1, 10].

U chorych z SM stwierdza się bardzo częste (>80-90% przypadków) występowanie punktowej mutacji strukturalnej w kodonie 816 genu *c-kit* (mutacja KIT D816V), podczas gdy inne defekty w obrębie genu są o wiele rzadsze (< 5% badanych chorych) [11]. U części pacjentów jednak, mutacje te są nieobecne, co sugeruje że inny/dodatkowy mechanizm może być odpowiedzialny za rozwój choroby [10]. Patogeneza choroby nie została do końca poznana.

Objawy kliniczne, jakie obserwowane są w przebiegu SM, związane są z:

- uwalnianiem przez MC mediatorów takich jak m.in. histamina, prostaglandyna D2 (PDG<sub>2</sub>), tryptaza, leukotrieny, interleukina 6 (IL-6), TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , heparyna, PAF czy chymaza;
- fizycznym naciekaniem MC w tkankach, co prowadzi do różnego stopnia upośledzenia funkcji zajętych narządów [1].

Często te dwa procesy nakładają się na siebie i trudne jest ich odróżnienie [10].

Proces uwalniania mediatorów może być stymulowany przez następujące czynniki:

- reakcja alergiczna typu I wg Gella i Coombsa,
- czynniki fizyczne – ciepło, zimno, wibracje, ucisk, wysiłek fizyczny,
- czynniki chemiczne – alkohol, jady owadów, jodowe środki cieniujące
- niektóre leki (m.in. aspiryna, chinina, opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, amfoterycyna B, dekstran),
- silny stres,
- zabiegi inwazyjne np. endoskopia, biopsje [1].

### 2.3. Obraz kliniczny

SM jest chorobą rzadką dotykającą przede wszystkim dorosłych [1].

W zaawansowanych postaciach choroby, zmiany skórne (żółto- lub czerwonobrązowe plamy i swędzące grudki, objawy Dariera) występują jedynie u części pacjentów. Brak tego typu objawów utrudnia wczesną diagnostykę. Zgłaszane objawy są bardzo zróżnicowane, często nieswoiste, stąd nie są kojarzone z mastocytozą. Wynikają one z działania uwalnianych przez MC mediatorów

lub bezpośrednio z naciekania MC do tkanek narządów (Tabela 1, Tabela 2). W przypadku SM-AHN obraz kliniczny silnie zależy także od choroby współtowarzyszającej [1, 2]. Ciężkość i nasilenie objawów zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby i ogólnego stanu zdrowia pacjenta [1]. AdvSM u dorosłych ma postać choroby przewlekłej. Objawy mogą pojawiać się napadowo (objawy związane z uwalnianiem mediatorów) lub postępować (objawy związane z naciekaniem narządów). Rzadko obserwuje się spontaniczne remisje [1, 10].

**Tabela 1.**  
**Objawy kliniczne mastocytozy związane z uwalnianiem mediatorów przez MC [1]**

Grupy objawów klinicznych	Mediator wywołujący
Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia odruchowa, nawracające omdlenia, bóle głowy, wstrząs anafilaktyczny	histamina oraz PDG <sub>2</sub>
Duszność	histamina oraz PDG <sub>2</sub>
Nagle zaczerwienienia skóry, nasilenie świądu i zmian skórnych	histamina
Gorączka, ból kostny, osteopenia, osteoporoza	IL-6, heparyna, tryptaza
Zmęczenie, utrata masy ciała i wyniszczenie	TNF $\alpha$
Dyspepsja, biegunka, objawy choroby wrzodowej	histamina
Objawy neurologiczne i psychiatryczne – depresja, zaburzenia nastroju, utrata koncentracji, nadmierna senność	-
Objawy osoczowe skazy krwotocznej	heparyna

**Tabela 2.**  
**Objawy kliniczne mastocytozy związane z naciekaniem narządów przez MC [1]**

Objawy związane z naciekaniem narządów	
Powiększenie wątroby i śledziona (organomegalia)	
Zespół upośledzonego wchłaniania	Biegunka i utrata masy ciała
Cytopenia jedno- lub wielokładowa	Oslabienie – związane z niedokrwistością, a także zespołem upośledzonego wchłaniania i utratą masy ciała
	Skaza krwotoczna – związana z małopłytkowością, zmniejszeniem syntezy czynników krzepnięcia w wątrobie, upośledzonym wchłanianiem witaminy K
	Skłonność do zakażeń – zwłaszcza w przebiegu chorób z upośledzeniem odporności
Uszkodzenie i niewydolność wątroby	
Zmiany w sercu – m.in. wskutek uszkodzenia i zwłóknienia wsierdzia	
Złamania patologiczne	
Objawy ze strony innych narządów – płuc, układu moczowego, opon mózgowo-rdzeniowych	

## 2.4. Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania SM jest spełnienie co najmniej 1 większego i 1 mniejszego albo trzech mniejszych, spośród niżej wymienionych kryteriów diagnostycznych wg WHO (Tabela 3) [1].

**Tabela 3.**  
**Kryteria diagnostyczne SM wg WHO [1]**

Kryteria większe
<ul style="list-style-type: none"> <li>wielogniskowe gęste nacieki MC (skupiska <math>\geq 15</math> MC) w trepanobiopsji szpiku kostnego i/lub biopatach innych narządów (z wyjątkiem skóry).</li> </ul>
Kryteria mniejsze
<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność atypowych MC w rozmazach szpiku lub wrzecionowatych MC w biopatach narządów wewnętrznych (z wyjątkiem skóry) stanowiących <math>&gt;25\%</math> wszystkich postaci mastocytów,</li> <li>obecność mutacji D816V genu <i>c-kit</i> w szpiku lub innych narządach (z wyjątkiem skóry),</li> <li>MC w szpiku kostnym, krwi lub innych narządach (z wyjątkiem skóry) wykazujące ekspresję CD2 i/lub CD25,</li> <li>stężenie tryptazy w surowicy <math>&gt;20</math> ng/ml (nie dotyczy chorych z SM-AHN).</li> </ul>

Po potwierdzeniu diagnozy SM, należy sprecyzować jej podtyp. W tym celu określa się odsetek MC w mielogramie oraz obecność objawów B (*borderline* – z pogranicza) oraz C, wskazujących na konieczność wprowadzenia leczenia cytoredukcyjnego (Tabela 4, Tabela 5) [1, 10].

**Tabela 4.**  
**Objawy różnicujące podtyp SM - objawy B i C [1]**

Objawy B (ang. <i>borderline</i> – z pogranicza)	Objawy C
<ul style="list-style-type: none"> <li><math>&gt;30\%</math> MC w trepanobiopsji szpiku i/lub stężenie tryptazy w surowicy <math>&gt;200</math> ng/ml,</li> <li>cechy dysplazji lub mieloproliferacji linii komórek niemastocytowych, ale niespełniające kryteriów rozpoznania innej choroby,</li> <li>powiększenie wątroby bez upośledzenia czynności biochemicznej i/lub powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym bez hipersplenizmu, i/lub powiększenie węzłów chłonnych w badaniu palpacyjnym lub obrazowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia <math>&lt;1000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>niedokrwistość (Hb <math>&lt; 10</math> g/dl),</li> <li>małopłytkowość <math>&lt;100\ 000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>powiększenie wątroby z upośledzeniem jej funkcji, wodobrzuszem i/lub nadciśnieniem wrotnym,</li> <li>powiększenie śledziony w badaniu przedmiotowym i hipersplenizm,</li> <li>upośledzone wchłanianie z utratą masy ciała,</li> <li>rozległe zmiany osteolityczne i/lub złamania patologiczne</li> </ul>

**Tabela 5.**  
**Klasyfikacja SM wg WHO [1, 3]**

Podtyp SM	Obecność objawów	
	B	C
<b>SM o powolnym przebiegu (ISM)</b>	≤1	brak
<b>SM tłąca się (SSM)</b>	≥2	brak
<b>ASM</b>	Nie rozstrzyga o rozpoznaniu	≥1
w tym <b>ASM-t</b>	Jw. + ≥5-20% MC w biopsji aspiracyjnej szpiku	
<b>SM-AHN</b>	Rozpoznanie SM (patrz Tabela 3) i towarzyszącego nowotworu układu krwiotwórczego	
<b>MCL</b>	≥20% MC w biopsji aspiracyjnej szpiku i ≥10% (postać typowa) lub <10% (postać aleukemiczna) MC we krwi obwodowej	
w tym <b>aMCL</b>	Nie rozstrzyga o rozpoznaniu	≥1 + w biopsji przeważają niedojrzałe formy MC
w tym <b>cMCL</b>	Brak objawów C, w biopsji przeważają dojrzałe formy MC	

Na żółto wyróżniono podtypy SM będące przedmiotem niniejszej analizy HTA

W procesie diagnostycznym SM wykorzystuje się badania morfologiczne i biochemiczne (ocena czynności wątroby, stężenie tryptazy, dobowy zbiórka moczu w celu oceny wydalania histaminy i jej metabolitów), trepanobiopsję z badaniem histopatologicznym szpiku kostnego, badanie morfologii MC w rozmazie szpiku kostnego, immunofenotypizację MC szpiku kostnego, badania genetyczne (obecność mutacji D816V genu KIT w szpiku kostnym lub krwi obwodowej). Do badań pomocniczych zalicza się RTG kości i densytometrię (ocena osteopenii, osteoporozy, zmian ogniskowych i złamań), USG bądź TK jamy brzusznej (ocena występowania splenomegalii, hepatomegalii, limfadenopatii) oraz endoskopowe badanie przewodu pokarmowego (u pacjentów z podejrzeniem choroby wrzodowej) [1, 2]

W przypadku SM-AHN diagnostyka choroby towarzyszącej może nastąpić przed, po lub jednocześnie ze zdiagnozowaniem SM. Najczęściej obecność innej choroby nowotworowej układu krwiotwórczego lub chłonnego stwierdza się na podstawie wykrytych dodatkowych nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej i/lub szpiku kostnego [1, 12].

## 2.5. Rokowania

Podtyp SM jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym czasu przeżycia (Rysunek 2) [4, 5, 13].

Rokowania dla łagodniejszych postaci SM (ISM i SSM) są dobre. Choroby te zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie objawowe i nie wywierają wydatnego wpływu na długość życia [1, 5]. Ryzyko ich transformacji do cięższego typu SM jest niskie [1, 13].

Dużo gorsze rokowania dotyczą pacjentów dotkniętych AdvSM. W przypadku ASM, czas przeżycia jest bardzo zróżnicowany i wynosi około 41 mies. (mediana), ale u części chorych (5%) już po 12

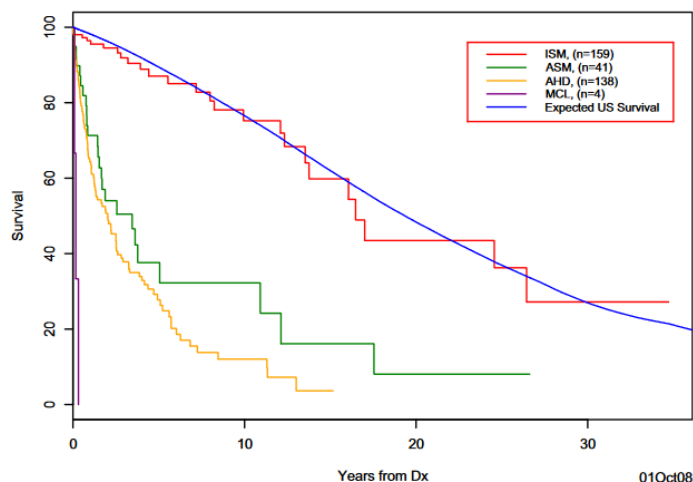
mies. obserwuje się szybką progresję choroby lub transformację do MCL lub AML (tzw. transformacja leukemiczna) i zgon [1, 3, 5, 13].

U pacjentów, u których zdiagnozowano MCL o ostrym przebiegu, do progresji dochodzi nawet w ciągu kilku tygodni (niewydolność wielonarządowa, organomegalia) a zgon następuje w kolejnych kilku miesiącach (mediana przeżycia całkowitego: 2 mies.). W przypadku postaci przewlekłej (cMCL) rokowanie jest nieco mniej niekorzystne [1, 3, 5, 13].

W przypadku SM-AHN rokowania zależą przede wszystkim od choroby towarzyszącej [1, 5, 12]. Mediana przeżycia całkowitego wynosi około 24 mies. U 13% pacjentów obserwuje się zjawisko transformacji leukemicznej [5, 13].

Powyższe oszacowania pochodzą z retrospektywnego badania rejestrowego, w którym analizowano dane dla 342 konsekwentnych pacjentów z SM leczonych w Mayo Clinic (USA) między 1976 a 2007 rokiem. Pacjenci z ASM stanowili 12% badanych, z SM-AHN 40% próby zaś chorzy z rozpoznaniem MCL 1%, u pozostałych zakwalifikowanych do badania rozpoznano SM o łagodnym przebiegu (ISM, SSM) [13].

**Rysunek 2.**  
**Krzywa przeżycia dla pacjentów ze zdiagnozowaną SM [13]**



Za dodatkowe niekorzystne czynniki rokownicze uznaje się:

- zwiększoną aktywność LDH i fosfatazy zasadowej w osoczu,
- początek choroby w starszym wieku,
- niedokrwistość, małopłytkowość,
- powiększenie śledziony,
- zwiększoną komórkowość szpiku,
- utratę masy ciała,
- wodobrzusze,
- duży odsetek MC o znacznie zmienionej morfologii w szpiku kostnym [1, 4, 5].

## 2.6. Leczenie

W doborze odpowiedniego leczenia konieczne jest określenie stopnia zaawansowania SM oraz rozprzestrzenienia MC w obrębie narządów [10].

Jednym z głównych celów leczenia jest zapobieganie występowaniu objawów choroby lub zmniejszenie ich nasilenia. Leczenie objawowe powinno być dostosowywane indywidualnie do każdego pacjenta i w przypadku chorób o łagodnym przebiegu jest to postępowanie wystarczające. U pacjentów z AdvSM wdraża się natomiast dodatkowo leczenie cytoredukcyjne. Ważny element terapii stanowi również edukacja zdrowotna chorego, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego [1, 10, 12].

### 2.6.1. Leczenie objawowe

Obecnie lekami, które znalazły zastosowanie w leczeniu objawowym związanym z uwalnianiem mediatorów przez MC są przede wszystkim antagoniści receptora histaminowego H<sub>1</sub>, glikokortykosteroidy (GKS) podawane doustnie lub w przypadku objawów skórnych zewnętrznie, leki stabilizujące błonę MC (ketotyfen, kromoglikan sodu), antagoniści leukotrienów oraz, doraźnie w przypadku wstrząsu anafilaktycznego, adrenalina (Tabela 6). Przy objawach ze strony przewodu pokarmowego stosuje się także inhibitory pompy protonowej [10, 12].

Dodatkowo u pacjentów z alergiami, np. na jad owadów, wskazane jest swoiste odczulanie prowadzone przez całe życie pacjenta [10, 12]. Pacjenci, u których stwierdzono osteopenię lub osteoporozę leczeni są bisfosfonianami podawanymi doustnie lub dożylnie. Przyjmują oni także suplementację preparatami wapnia oraz witaminy D<sub>3</sub> (Tabela 6) [10, 12].

**Tabela 6.**  
**Leczenie objawowe - schematy terapeutyczne [1]**

<b>Objawy skórne SM (takie jak nagłe zaczerwienienia skóry i świąd)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwhistaminowe (H<sub>1</sub>-blokery),</li> <li>• Leki przeciwleukotrienowe,</li> <li>• Aspiryna,</li> <li>• Miejscowo GKS i fotochemioterapia PUVA.</li> </ul>
<b>Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy dyspeptyczne i choroba wrzodowa – H<sub>2</sub>-blokery lub inhibitory pompy protonowej,</li> <li>• Biegunka, skurczowy ból brzucha – leki stabilizujące błonę MC,</li> <li>• Zespół upośledzonego wchłaniania i wodobrzusze – GKS.</li> </ul>
<b>Zmiany kostne:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparaty wapnia i witamina D<sub>3</sub>,</li> <li>• Bisfosfoniany,</li> <li>• IFN<math>\alpha</math> (w niektórych przypadkach).</li> </ul>

## 2.6.2. Leczenie cytoredukcyjne

W przypadku braku odpowiedzi na wdrożone leczenie objawowe wymagane jest zastosowanie środków cytoredukcyjnych – szczególnie w przypadku AdvSM. Celem takiej terapii jest bowiem ograniczenie liczby MC w organizmie a w konsekwencji przywrócenie prawidłowego działania narządów i poprawa jakości życia [5, 8]. Należy podkreślić, że dotychczas dostępne opcje terapeutyczne (Tabela 7) w większości przypadków nie przedłużały życia pacjenta i mają charakter paliatywny [1, 3, 5], stąd najnowsze opracowania coraz częściej wskazują iż docelowo plan leczenia powinien uwzględniać przeprowadzenie allo-HSCT (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) [3, 5, 14]

Tabela 7.  
Leczenie cytoredukcyjne u pacjentów z AdvSM [1, 3, 5]

Ujęcie terapeutyczne		+	-
<b>Kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna, 2-CdA)</b>	Szybka redukcja objawów, możliwe zastosowanie we wszystkich podtypach AdvSM szczególnie z szybko postępującym pogorszeniem stanu zdrowia. Działanie niezależne od obecności mutacji KIT D816V		U wielu pacjentów rozwija się oporność na leczenie i/lub szybka utrata odpowiedzi po zaprzestaniu terapii. Liczne AE związane z działaniem mielosupresyjnym, ryzyko infekcji oportunistycznych. Podawana we wlewach – konieczność hospitalizacji.
<b>interferon α (IFNα)</b>	Znajduje zastosowanie w AdvSM o powolnym przebiegu (w tym ASM i SM-AHN) oraz u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia 2-CdA (podeszły wiek)		Częste AE: objawy grypopodobne, trombocytopenia, depresja
<b>Hydroksymocznik</b>	Możliwość terapii ASM i SM-AHN, stosunkowo niewiele AE		-
<b>Inhibitory kinazy</b>	<b>Imatynib</b>	Możliwość terapii ASM i SM-AHN	Tylko u pacjentów <b>bez</b> mutacji KIT D816V
	<b>Nilotinib</b>		
	<b>Dazatynib</b>	-	Niesatysfakcjonujące wyniki badań
	<b>Midostauryna (MIDO)</b>	Możliwe zastosowanie we wszystkich podtypach AdvSM. Działanie niezależne od obecności mutacji KIT D816V. Długi czas utrzymania odpowiedzi. Wpływ na przeżycie całkowite. Podanie doustne.	

Leki te można stosować w skojarzeniu z leczeniem objawowym [5].

W wybranych przypadkach, szczególnie wśród chorych z MCL, wskazane jest zastosowanie polichemioterapii (poli-CT, postępowanie analogiczne jak w ostrej białaczce szpikowej, z fazą indukcji i konsolidacji) oraz dążenie do przeszczepu allo-HSCT [1, 5].

Postępowanie w populacji pacjentów z SM-AHN polega natomiast na niezależnym leczeniu obu nowotworów, przy czym w niektórych przypadkach (jak współwystępowanie SM i AML) obie jednostki chorobowe mogą odpowiadać na ten sam schemat terapeutyczny (np. poli-CT) [1]. W przypadku konieczności zastosowania innego ujęcia terapeutycznego, konieczna może być priorytetyzacja



i leczenie w pierwszej kolejności tej jednostki chorobowej, która niesie ze sobą większe zagrożenie dla życia pacjenta, chyba że możliwe jest równoległe prowadzenie obu terapii [5].

Żadna z dostępnych dotychczas opcji terapeutycznych nie została zarejestrowana w leczeniu AdvSM, leki te stosowane są poza wskazaniem (*off-label*). Ich skuteczność w powyższej jednostce chorobowej nie została potwierdzona. Ponadto, część leków znajduje zastosowanie wyłącznie u pacjentów nieobciążonych mutacją KIT D816V. W związku powyższym wiele uwagi poświęca się nowym strategiom terapeutycznym [3]. Od 2017 roku lekiem, który można stosować u pacjentów we wszystkich trzech subtypach AdvSM, niezależnie od obecności mutacji genu KIT, jest produkt należący do grupy inhibitorów kinaz proteinowych – midostauryna (MIDO) [1].

### 2.6.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Nie istnieje jeden przyjęty powszechnie formalny sposób oceny odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z AdvSM, prawdopodobnie ze względu na heterogeniczność tej grupy chorób oraz rzadkość ich występowania, co dodatkowo utrudnia porównanie efektów leczenia pomiędzy poszczególnymi ośrodkami jak i stosowanymi interwencjami.

W codziennej praktyce klinicznej u pacjentów z AdvSM dokonuje się pomiaru aktywności tryptazy w surowicy krwi, która w sposób pośredni odzwierciedla obciążenie organizmu spowodowane uwalnianiem mediatorów przez MC, badania morfologiczne i biochemiczne w celu monitorowania pracy narządów i zaburzeń równowagi elektrolitów. Biopsje szpiku wykonuje się okresowo co 6-12 mies. [5].

Sformalizowane kryteria odpowiedzi na leczenie dla AdvSM zostały po raz pierwszy opublikowane przez Valenta i wsp. w 2003 r. po czym zatwierdzono je w formie konsensusu w 2007 r. W kryteriach tych, podstawą do oceny odpowiedzi jest ocena nasilenia objawów C, podczas gdy zmiany w zajęciu szpiku przez MC, stężeniu tryptazy w surowicy i organomegalii są dodatkowo wykorzystywane do subkategoryzowania poziomów większej odpowiedzi (*major response*, MR) (Tabela 8) [15, 16].

MR definiuje się jako normalizację 1 lub więcej objawów C. Częściową odpowiedź (*partial response*, PR) osiąga się natomiast w przypadku tylko częściowej poprawy ocenianych objawów. Pogorszenie  $\geq 1$  objawu C, nawet w przypadku poprawy innych objawów C, pozwala na stwierdzenie progresji choroby (*disease progression*, PD). Szczegółowe kryteria dotyczące tego jak należy rozumieć pogorszenie, nie zostały jednak szczegółowo opisane (Tabela 8) [15, 16].

**Tabela 8.**  
**Definicja odpowiedzi na leczenie wg Valenta w AdvSM [15, 16]**

Rodzaj odpowiedzi	Objawy C	Podtyp odpowiedzi	MC w tkankach	Stężenie tryptazy	Organomegalia	
<b>Większa (MR)</b>	100% redukcja $\geq 1$ objawu; brak nowych	Całkowita remisja	Zanik	$\downarrow < 20$ ng/ml	Zanik	
		Remisja częściowa	$\downarrow > 50\%$	i / lub	$\downarrow > 50\%$ i / lub	$\downarrow > 50\%$
		Czysto kliniczna	Brak różnic	Brak różnic	Brak różnic	
<b>Częściowa (PR)</b>	$> 50\%$ redukcja $\geq 1$ objawu; brak nowych	Dobra częściowa				
	$> 0-50\%$ redukcja $\geq 1$ objawu; brak nowych	Niewielka częściowa				
<b>Brak</b>	Brak istotnych zmian	Stabilna choroba				
	Nasilenie $\geq 1$ objawu	Progresja choroby				

Kryteria Valenta, mimo powszechnego wykorzystania w badaniach klinicznych oraz rejestrowych, wiążą się jednak z pewnymi ograniczeniami i często poddawane są lokalnym modyfikacjom w ośrodkach leczących pacjentów z AdvSM. Wskazuje się, iż osiągnięcie MR (zdefiniowanej jako normalizacja  $\geq 1$  objawu C) jest możliwe jedynie u pacjentów z wyjściowymi wartościami laboratoryjnymi znajdującymi się tuż poza normalnym zakresem referencyjnym. Po drugie, odpowiedzi uzyskane w objawach C, takich jak wodobrzusze, utrata masy ciała i zmiany kostne są trudne do zmierzenia. Po trzecie, kryteria dotyczące niedokrwistości oraz małopłytkowości zależnych od transfuzji nie zostały w ogóle skodyfikowane. Nie określono także jaki jest wymagany minimalny czas trwania odpowiedzi, aby została ona potwierdzona [15].

W roku 2013 opublikowano kryteria uzgodnione przez *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) IWG-MRT-ECNM*. Kryteria te bazują na wcześniej opisanym modelu, jednak uwzględniają bardziej specyficzną ocenę uszkodzenia narządów i poprawy histopatologicznej [15].

**Tabela 9.**  
**Kryteria poprawy klinicznej dla poszczególnych objawów C u pacjentów z AdvSM wg IWG-MRT-ECNM [15]**

Objaw C	Kryteria kwalifikacji do oceny	Poprawa kliniczna – kryteria odpowiedzi
<b>Niehematologiczne</b>		
<b>Wodobrzusze lub wysięk opłucnowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wodobrzusze lub wysięk opłucnowy wymagające interwencji medycznej (diuretyki [stopień 2]), lub</li> <li>• Wykonane <math>\geq 2</math> paracentezy lub torakocentezy w odstępie <math>\geq 28</math> dni w okresie 12 tygodni przed przystąpieniem do badania (stopień 3) i wykonanie jednej z procedur w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowite ustąpienie objawów wodobrzusza lub wysięku opłucnowego, bez konieczności dalszego stosowania diuretyków utrzymujące się <math>\geq 12</math> tygodni, lub</li> <li>• Brak konieczności wykonywania paracentezy lub torakocentezy przez okres <math>\geq 12</math> tygodni</li> </ul>

Objaw C	Kryteria kwalifikacji do oceny	Poprawa kliniczna – kryteria odpowiedzi
<b>Nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby</b>	Nieprawidłowości ( $\geq 2$ stopnia) w oznaczeniach bilirubiny całkowitej, AST, ALT lub GGTP z jednoczesną diagnozą wodobrzusza i/lub istotnie klinicznym nadciśnieniem wrotnym i/lub potwierdzonym biopsją naciekaniami wątroby przez komórki tuczne, lub inną nieprawidłowością w czynności wątroby bez określania przyczyny	Utrzymanie $\geq 1$ wskaźnika czynności wątroby w normie $\geq 12$ tygodni
<b>Hipoalbuminemia</b>	Hipoalbuminemia $\geq 2$ stopnia ( $< 3,0$ g/dl)	Stężenie albuminy w normie $\geq 12$ tygodni
<b>Splenomegalia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Powiększenie śledziony zdiagnozowane w badaniu palpacyjnym (<math>&gt; 5</math> cm), oraz</li> <li>Odczuwanie dyskomfortu i/lub wczesnego poczucia sytości raportowane przez pacjenta</li> </ul>	$\geq 50\%$ redukcja splenomegalii i brak dyskomfortu i/lub wczesnego uczucia sytości utrzymujący się przez $\geq 12$ tygodni
Hematologiczne		
<b>ANC</b>	Odchylenie od normy ANC $\geq 3$ stopnia ( $< 1 \times 10^9/l$ )	$\geq 100\%$ wzrost poziomu ANC i utrzymanie poziomu $0,5 \times 10^9/l$ przez $\geq 12$ tygodni
<b>Niedokrwistość niewymagająca transfuzji</b>	Anemia stopnia $\geq 2$ (Hb $< 10$ g/dl)	Wzrost poziomu Hb $\geq 2$ g/dl i utrzymanie $\geq 12$ tygodni
<b>Niedokrwistość wymagająca transfuzji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transfuzja <math>\geq 6</math> jednostek koncentratu czerwonych krwinek w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia,</li> <li>Ostatnia transfuzja w okresie 4 tygodni przed przystąpieniem do badania</li> </ul>	Brak konieczności wykonywania transfuzji przez $\geq 12$ tygodni i utrzymanie Hb na poziomie 8,5 g/dl na koniec 12-tygodniowego okresu odpowiedzi
<b>Małopłytkowość niewymagająca transfuzji</b>	Trombocytopenia stopnia $\geq 2$ ( $< 75 \times 10^9/l$ )	$\geq 100\%$ wzrost liczby płytek krwi z minimalnym przyrostem $\geq 50 \times 10^9/l$ , bez konieczności wykonywania transfuzji płytek krwi $\geq 12$ tygodni
<b>Małopłytkowość wymagająca transfuzji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transfuzja <math>\geq 6</math> jednostek koncentratu płytek krwi w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii,</li> <li>Transfuzja <math>\geq 2</math> jednostek w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Transfuzje zalecone z powodu liczby PLT <math>&lt; 20 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Brak konieczności wykonywania transfuzji $\geq 12$ tygodni i utrzymanie liczby PLT $\geq 20 \times 10^9/l$

Tabela 10.

## Kryteria odpowiedzi na leczenie wg IWG-MRT-ECNM dla pacjentów z AdvSM [15]

IWG-MRT-ECNM
<b>Całkowita remisja (CR)</b>
<p>Wymagane spełnienie wszystkich 4 kryteriów i długość odpowiedzi <math>\geq 12</math> tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak zwartych, nowotworowych agregatów komórek tucznych w szpiku kostnym lub innych narządach z wyłączeniem skóry;</li> <li>Stężenie tryptazy <math>&lt; 20</math> ng/mL;</li> <li>Miara liczby prawidłowo zróżnicowanych krwinek obwodowych definiowana jako ANC <math>\geq 1 \times 10^9/L</math>, hemoglobina <math>\geq 11</math> g/dl, i liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>;</li> <li>Całkowite ustąpienie wyczuwalnej w badaniu palpacyjnym hepatosplenomegalii i wszystkich potwierdzonych biopsją lub domniemanych uszkodzeń narządów związanych z chorobą.</li> </ul>
<b>Częściowa remisja (IR)</b>
<p>Wymagane spełnienie wszystkie 3 kryteriów i długość odpowiedzi <math>\geq 12</math> tygodni; pacjenci nie kwalifikujący się do grupy z całkowitą remisją lub do grupy pacjentów z postępującą chorobą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redukcja <math>\geq 50\%</math> liczby komórek tucznych w szpiku i/lub innym narządzie, którego uszkodzenie zostało potwierdzone biopsją jako związane z chorobą;</li> <li>Redukcja stężenia tryptazy o <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>Ustąpienie uszkodzeń związanych z chorobą w 1 lub więcej narządów.</li> </ul>

**IWG-MRT-ECNM****Poprawa kliniczna (CI)**

Czas trwania odpowiedzi  $\geq 12$  tygodni;  
Spełnienie 1 lub więcej niehematologicznych i/lub hematologicznych kryteriów odpowiedzi (Tabela 9), pacjenci niekwalifikujący się do grupy z całkowitą lub częściową remisją oraz do grupy z postępującą chorobą.

**Stabilna choroba (SD)**

Brak spełnienia kryteriów do całkowitej lub częściowej remisji, poprawy klinicznej lub progresji choroby.

**Progresja choroby (PD)**

Wymagane spełnienie co najmniej 1 kryterium, długość odpowiedzi  $\geq 8$  tygodni:

- Pacjenci z wyjściowym niehematologicznym uszkodzeniem narządów stopnia 2 – pogorszenie uszkodzeń o 1 stopień i  $\geq 100\%$  zwiększenie nieprawidłowości diagnostycznych;
  - Pacjenci z wyjściowym nieprawidłowym poziomem albuminy stopnia  $\geq 2$  – pogorszenie stanu o 1 stopień i spadek poziomu o  $\geq 0.5$  g/dl
  - Pacjenci z wyjściowym niehematologicznym uszkodzeniem narządów stopnia 3 – pogorszenie uszkodzeń o 1 stopień i  $\geq 100\%$  zwiększenie nieprawidłowości diagnostycznych;
  - Pacjenci z wyjściową niewymagającą transfuzji niedokrwistością lub małopłytkowością stopnia  $\geq 2$  – konieczność transfuzji  $\geq 4$  jednostek czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu 8 tygodni;
  - Pacjenci z wyjściową wymagającą transfuzji niedokrwistością lub małopłytkowością –  $\geq 100\%$  wzrost częstości transfuzji w okresie 8 tygodni w porównaniu z 12-tygodniowym okresem przed rozpoczęciem leczenia;
  - Pacjenci z wyjściową neutropenią stopnia  $\geq 3$  –  $>50\%$  zmniejszenie liczby neutrofilów i spadek całkowitej liczby neutrofilów o  $\geq 250/mm^3$  i stwierdzenie neutropenii 4 stopnia;
- Powiększenie śledziony  $\geq 10$  cm względem wyjściowej wielkości, jeśli splenomegalia nie była wyczuwalna w badaniu palpacyjnym lub wynosiła  $\leq 5$  cm w momencie screeningu, lub jeśli wyjściowa splenomegalia wynosiła  $>5$  cm –  $>50\%$  nasilenie i  $\geq 10$  cm powiększenie śledziony w porównaniu z wyjściową wartością

**Utrata odpowiedzi (LOR)**

Brak utrzymania CR, PR lub CI w czasie  $\geq 8$  tygodni. Obniżenie uzyskanej odpowiedzi (CR do PR lub PR do CI) nie jest uważane za utratę odpowiedzi, chyba że następuje również utrata poprawy klinicznej (CI) i stan utrzymuje się przez  $\geq 8$  tygodni. Wartością odniesienia dla utraty odpowiedzi (LOR) są wartości z okresu przed rozpoczęciem terapii, nie uwzględnia się najniższych wartości klinicznych osiągniętych w trakcie leczenia.

Poprawa  $\geq 1$  objawu niehematologicznego lub hematologicznego bez jednoczesnego pogorszenia innych kwalifikujących się do oceny objawów odpowiada w tym przypadku definicji poprawy klinicznej (*clinical improvement*, CI). Uzyskanie pełnej (CR, *complete remission*) i częściowej remisji (IR, *incomplete remission*) oparte jest na ocenie procentowej redukcji liczby komórek nowotworowych MC w szpiku (lub innych narządach z wyłączeniem skóry) oraz stężenia tryptazy w surowicy. Oprócz w/w, osiągnięcie CR lub IR remisji wymaga, aby pacjenci spełnili również kryteria dotyczące  $\geq 1$  lub wszystkich warunków CI. Czas trwania odpowiedzi, aby ta została potwierdzona, wynosi co najmniej 12 tyg. W kryteriach IWG-MRT-ECNM doprecyzowano także warunki wystąpienia stabilnej choroby, progresji i utraty odpowiedzi. W przeciwieństwie do minimalnego 12-tygodniowego okresu wymaganego dla potwierdzenia odpowiedzi, w przypadku progresji lub utraty odpowiedzi stosuje się okres 8-tygodniowy, co zapewnia szybsze włączenie kolejnej linii leczenia [15].

Niezależnie od zastosowanej skali ocen najważniejszym parametrem w raportowaniu odpowiedzi na leczenie w SM jest uzyskanie całkowitej remisji choroby. Eksperti zaznaczają jednak, iż u niektórych pacjentów z AdvSM o ostrym przebiegu zdolność do osiągnięcia stanu stabilnej choroby można uznać za sukces w świetle dotychczas dostępnych form leczenia [3, 15].

## 2.7. Epidemiologia

Mastocytoza, we wszystkich jej postaciach, jest rzadkim zaburzeniem. Dokładna częstość występowania nie została do tej pory poznana.

Szacuje się, że na postać układową mastocytozy choruje 1/20 000–1/40 000 osób na świecie. Są to głównie przedstawiciele rasy kaukaskiej [17]. Choroba dotyka w równych proporcjach przedstawicieli obu płci, chociaż w wieku dorosłym może występować nieznacznie częściej wśród kobiet [18].

Szacuje się, iż ASM, podobnie jak SM-AHN, stanowi <10% przypadków SM [6, 7]. Znacznie rzadsza natomiast jest MCL, która stanowi niespełna 1% wszystkich przypadków SM (Tabela 11) [9].

**Tabela 11.**  
Podsumowanie danych epidemiologicznych

Choroba	Chorobowość	Ref.
<b>SM ogółem</b>	1/20 000–1/40 000	[17]
<b>ASM</b>	< 1/200 000–1/400 000 <sup>a</sup>	[6]
<b>SM-AHN</b>	< 1/200 000–1/400 000 <sup>a</sup>	[7]
<b>MCL</b>	< 1/2 000 000–1/4 000 000 <sup>b</sup>	[9]

a) tj. mniej niż 10% przypadków SM;  
b) tj. mniej niż 1 % przypadków SM.

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na terenie Polski. Jedyne dane europejskie dotyczą populacji duńskiej.

Publikacja Cohen 2014 [19] to badanie kohortowe pacjentów z SM w wieku 15 lat i starszych przeprowadzone w Danii. Badanie zostało przeprowadzone między 1 stycznia 1997 r., a 31 grudnia 2010 r. i opierało się na analizie danych zebranych w ramach Duńskiego Krajowego Rejestru Pacjentów, Krajowego Rejestru Patologii i Krajowego Rejestru Nowotworowego. Łącznie zidentyfikowano 548 pacjentów z potencjalnym SM w tym ASM zdiagnozowano u 8 pacjentów, SM-AHN u 24, natomiast MCL u 5. Współczynnik zapadalności i chorobowości zebrano w tabeli (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Wskaźniki epidemiologiczne AdvSM w populacji duńskiej – stan na 1 stycznia 2011 r. [19]

Podtyp AdvSM	Zapadalność [95% CI] na 100 tys.	Chorobowość [95% CI] na 100 tys.
<b>ASM</b>	0,01 [0,006; 0,03]	0,09 [0,03; 0,21]
<b>SM-AHN</b>	0,04 [0,03; 0,06]	0,31 [0,18; 0,50]
<b>MCL</b>	0,01 [0,003; 0,02]	0,00

Na podstawie powyższych informacji, przy wykorzystaniu liczebności populacji Danii i Polski w wieku 15 lat i starszych oszacowano potencjalną liczbę chorych w Polsce (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Oszacowana liczba chorych z AdvSM w Polsce na podstawie publikacji Cohen 2014 [19]**

Badanie	Liczba chorych z AdvSM w 2010 roku w Danii	Populacja Danii 15+	Populacja Polski 15+	Liczba chorych w Polsce
Cohen 2014 [19]	20	4 565 541	32 659 628	143

Dodatkowe dane dotyczące epidemiologii AdvSM przedstawione zostaną w Analizie wpływu na budżet, która stanowi integralną część niniejszego raportu HTA [20].

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W toku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej, stron towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej zidentyfikowano 7 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne, dotyczące leczenia dorosłych dotkniętych ASM, SM-AHN oraz MCL, które uznano za aktualne (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
**Wytyczne praktyki klinicznej**

Towarzystwo / organizacja	Państwo	Analizowany obszar (metodologia opracowania)	Data opublikowania	Ref.
<b>PTD</b> (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne)	Polska	Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w mastocytozie (bd)	2018	[2]
<b>PTOK</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Polska	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (bd)	2013	[12]
<b>UpToDate 2018</b>	USA	Rekomendacje terapeutyczne w SM (w oparciu o opinie ekspertów/przegląd literatury, system GRADE)	2018	[5]
<b>Valent 2017</b>	świat	Rekomendacje terapeutyczne w SM (w oparciu o opinie ekspertów/przegląd literatury)	2017	[3]
<b>NEG</b> (Nordic Expert Group)	Szwecja	Wielodyscyplinarne postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w mastocytozie (konsensus)	2016	[8]
<b>Pardanani 2016</b>	USA	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w SM (w oparciu o doświadczenia ośrodka)	2016	[21]
<b>Ustun 2016</b>	świat	Rekomendacje terapeutyczne w SM (w oparciu o opinie ekspertów/przegląd literatury)	2016	[14]

Autorzy odnalezionych opracowań wskazują, że ze względu na rzadkość przedmiotowego schorzenia oraz brak wysokiej jakości badań eksperymentalnych, prezentowane zalecenia mają w większości charakter opinii eksperckich i są zbiorem doświadczeń ośrodków.

Podkreśla się, iż postępowanie terapeutyczne u chorych na SM zależy od postaci klinicznej, nasilenia objawów związanych z działaniem mediatorów oraz stopnia zaawansowania choroby (Tabela 15).

MIDO wskazywana jest jako jedna z dostępnych opcji terapeutycznych, która wykorzystana może być we wszystkich subpopulacjach pacjentów z AdvSM, niezależnie od obecności mutacji KIT D816V. Zgodnie z zaleceniami może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z poli-CT, w zależności od tempa rozwoju choroby. Poszczególne dokumenty w odmienny sposób umiejscawiają MIDO w postępowaniu terapeutycznym. W części zaleceń sugeruje się zastosowanie MIDO po

niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytoredukcyjnego, zaś w innych opracowaniach, szczególnie wśród pacjentów o cechach szybkiej progresji choroby, zalecane jest włączenie MIDO jako leku pierwszego rzutu (Tabela 15).

Wśród innych opcji terapeutycznych wymienia się także 2-CdA (także u pacjentów z MCL), IFN $\alpha$  (tylko w powolnym przebiegu choroby), imatynib (tylko u pacjentów bez mutacji KIT D816V) oraz zastosowanie poli-CT analogicznej jak w ostrych białaczkach. W części opracowań wskazuje się, iż postępowanie terapeutyczne powinno dążyć do procedury przeszczepienia allo-HSCT, u pacjentów u których możliwa jest kwalifikacja do zabiegu (Tabela 15).

W przypadku pacjentów z SM-AHN podkreśla się, iż należy prowadzić niezależną terapię obu schorzeń.



Tabela 15.  
Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia ASM, MCL i SM-AHN

Wytyczne	ASM		MCL		SM-AHN
	o powolnym przebiegu	z cechami szybkiej progresji	przewlekła	ostra	
<b>Zalecenia polskich towarzystw/ekspertów</b>					
<b>PTD 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-CdA – gdy wskazana jest szybka redukcja objawów</li> <li>• IFN<math>\alpha</math></li> <li>• allo-HSCT</li> <li>• poli-CT</li> <li>• <b>MIDO – opcja najlepiej oceniana spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej</b></li> <li>• imatynib<sup>a</sup></li> </ul>				
<b>PTOK 2013 [12]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN<math>\alpha</math>,</li> <li>• 2-CdA,</li> <li>• imatynib<sup>a</sup>,</li> <li>• <b>MIDO</b>,</li> <li>• masytinib.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dazatynib,</li> <li>• <b>MIDO</b>,</li> <li>• nilotymib,</li> <li>• poli-CT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dazatynib,</li> <li>• <b>MIDO</b>,</li> <li>• nilotymib,</li> <li>• poli-CT</li> </ul>	-	
<b>Zalecenia zagranicznych towarzystw/ekspertów</b>					
<b>UpToDate 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celem leczenia jest przeszczep allo-HSCT w populacji pacjentów możliwych do zakwalifikowania do tej procedury, z uwzględnieniem ryzyka zgonu związanego z przeszczepieniem</li> <li>• <b>MIDO powinna być lekiem pierwszego wyboru dla większości pacjentów z AdvSM (Grade: 2B)</b> niezależnie od obecności mutacji c- KIT; wyjątek pts z SM-CEL (SM z przewlekłą białaczką eozynofilową) albo wysoko zróżnicowaną SM, dla których imatynib<sup>a</sup> lub inna terapia cytoredukcyjna może mieć zastosowanie</li> <li>• Pozostałe opcje terapeutyczne: inne inhibitory kinazy tyrozynowej, IFN<math>\alpha</math>, 2-Cda, hydroksymocznik</li> </ul>				
<b>Valent 2017</b>	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN<math>\alpha</math>,</li> <li>• 2-CdA</li> </ul> <p>II linia:</p> <p><b>MIDO <math>\pm</math> HSCT</b></p>	<p>I linia<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-CdA</li> <li>• poli-CT</li> <li>• HSCT</li> </ul> <p>II linia<sup>b</sup>:</p> <p><b>MIDO + poli-CT + HSCT</b></p>	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-CdA</li> <li>• CT standard</li> <li>• poli-CT</li> </ul> <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MIDO</b></li> <li>• <b>CT + MIDO <math>\pm</math> HSCT</b></li> </ul>	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poli-CT + HSCT</li> </ul> <p><b>II linia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MIDO + poli-CT + HSCT</b></li> </ul>	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia właściwa dla AHN <math>\pm</math> HSCT</li> </ul> <p><b>II linia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>terapia właściwa dla AHN + MIDO + HSCT</b></li> </ul>
<b>U pacjentów z brakiem mutacji D816V KIT można rozważyć imatynib</b>					

Wytyczne	ASM		MCL		SM-AHN
	o powolnym przebiegu	z cechami szybkiej progresji	przewlekła	ostra	
<b>NEG [8]</b>	I linia: • IFN $\alpha$ , • 2-CdA <hr/> II linia: <b>MIDO</b> <hr/> Imatynib <sup>a</sup> . wyłącznie w ograniczonej populacji <hr/> Dazatynib, nilotynib – niezadowolające wyniki	• poli-CT jak w AML (protokół FLAG) + allo-HSCT – dotyczy pts młodszych <hr/> Pozostałe opcje terapeutyczne o ograniczonej skuteczności	• 2-CdA, • <b>MIDO</b> <hr/> Obie interwencje o ograniczonej skuteczności	• poli-CT jak w AML (protokół FLAG) + allo-HSCT – dotyczy pts młodszych <hr/> Pozostałe opcje terapeutyczne o ograniczonej skuteczności	Niezależna terapia obu nowotworów
<b>Pardanani 2016 [21]</b>	I linia: • IFN $\alpha$ $\pm$ GKS, • 2-CdA. <hr/> II linia: • <b>MIDO</b> , • imatynib <sup>a</sup> , • dasatin b • substancje w trakcie badań klinicznych			-	Niezależna terapia obu nowotworów.
<b>Ustun 2016</b>	• <b>MIDO</b> • 2-CdA <hr/> W przypadku braku odpowiedzi • poli-CT lub leczenie eksperymentalne $\rightarrow$ allo-HSCT $\pm$ poli-CT u pts kwalifikujących się do zabiegu lub kontynuacja terapii <hr/> • Opieka paliatywna	• <b>Poli-CT <math>\pm</math> MIDO <math>\rightarrow</math> allo-HSCT <math>\pm</math> poli-CT</b> u pts kwalifikujących się do zabiegu lub kontynuacja terapii <hr/> • W przypadku braku odpowiedzi: zmiana protokołu poli-CT lub leczenie eksperymentalne $\rightarrow$ allo-HSCT $\pm$ poli-CT u pts kwalifikujących się do zabiegu lub kontynuacja terapii <hr/> • Opieka paliatywna	• <b>MIDO</b> • 2-CdA <hr/> W przypadku braku odpowiedzi • poli-CT lub leczenie eksperymentalne $\rightarrow$ allo-HSCT $\pm$ poli-CT u pts kwalifikujących się do zabiegu lub kontynuacja terapii <hr/> • Opieka paliatywna	• <b>Poli-CT <math>\pm</math> MIDO <math>\rightarrow</math> allo-HSCT <math>\pm</math> poli-CT</b> u pts kwalifikujących się do zabiegu lub kontynuacja terapii <hr/> • W przypadku braku odpowiedzi – zmiana protokołu poli-CT lub leczenie eksperymentalne $\rightarrow$ allo-HSCT $\pm$ poli-CT u pts kwalifikujących się do zabiegu lub kontynuacja terapii <hr/> • Opieka paliatywna	Niezależna terapia obu nowotworów

FLAG - fludarabina, cytarabina i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

a) tylko u pacjentów bez mutacji D816V KIT;

b) Także u pts z ASM-t.

## 4. Aktualna praktyka kliniczna

Obecnie w Polsce nie jest prowadzony rejestr osób z AdvSM, dlatego nie ma dokładnych danych ile osób cierpi z powodu tej choroby. W celu określenia wielkości populacji pacjentów oraz aktualnego postępowania terapeutycznego u chorych z analizowaną jednostką chorobową w Polsce, przeprowadzono 4 ustrukturyzowane wywiady telefoniczne z ekspertami klinicznymi z dziedziny hematologii, po czym na drodze wspólnych konsultacji uzgodniony został konsensus.

Odpowiedzi ekspertów potwierdzają, iż postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne zgodne jest z literaturą przedmiotu oraz wytycznymi praktyki klinicznej, przy czym ze względu na brak refundacji MIDO pacjenci z ASM i SM-AHN leczeni są obecnie 2-CdA lub IFN $\alpha$ -2a, a u chorych z MCL prowadzona jest intensywna poli-CT wg schematu analogicznego jak w przypadku AML (schemat DA  $\pm$  C; daunorubicyna + cytarabina  $\pm$  2-CdA). Tylko u nielicznych chorych przeprowadza się procedurę allo-HSCT (Tabela 16).

Dane zebrane od ekspertów pozwalają także dookreślić wielkość populacji chorych z AdvSM w Polsce. Ankietowani wskazali, iż aktualnie żyje około 70 pacjentów z AdvSM a rocznie rozpoznaje się szacunkowo 20 nowych przypadków. Rozkład poszczególnych podtypów analogiczny jest jak w populacji duńskiej, a rokowania zbieżne z danymi literaturowymi (Tabela 16).

Tabela 16.  
Wywiady z ekspertami – zestawienie pytań i odpowiedzi

Zagadnienie	E1	E2	E3	E4	Konsensus
<b>Charakterystyka pacjentów leczonych w danym ośrodku</b>					
Liczba dorosłych pacjentów z AdvSM pozostających obecnie pod opieką eksperta	10-15	2	ok. 50	0 (w ciągu ostatnich 4 lat: 1)	ND
Liczba pacjentów z AdvSM obecnie leczonych	6	2	25 – 30 (50 – 60%)	0	ND
Podział na poszczególne typy AdvSM (osoby leczone w ośrodku)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASM – ok. 40%</li> <li>• SM-AHN – ok. 60%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASM – 22%,</li> <li>• SM-AHN – 65%,</li> <li>• MCL – 14%</li> </ul> [na podstawie źródła podanego przez eksperta – dane duńskie]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASM – ok. 70%</li> <li>• SM-AHN – ok. 25%</li> <li>• MCL – ok. 5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SM-AHN – 100%</li> </ul>	ND; w populacji polskiej zgodnie z danymi duńskimi
Średni wiek pacjentów z AdvSM leczonych w ośrodku	60 lat	-	50 lat	50–60 lat	ND; w populacji polskiej 50-60 lat
Podział na płeć	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety – 30%</li> <li>• mężczyźni – 70%</li> </ul>	brak predominacji płci	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety – 60%</li> <li>• mężczyźni – 40%</li> </ul>	-	Brak dominacji płci (50:50)
<b>Charakterystyka pacjentów z AdvSM</b>					
Szacowana liczba dorosłych pacjentów z AdvSM w Polsce	60–100	40–70	65–70	≤100	70; rocznie około 20 nowych pts
Szacowany średni czas przeżycia (od momentu diagnozy AdvSM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASM – ok. 5lat</li> <li>• SM-AHN – ok. 2 lata</li> <li>• MCL – w miesiącach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASM – ok 3,5 roku</li> <li>• SM-AHN – ok. 2 lata</li> <li>• MCL – ok. 2 miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASM – ok. 5 lat</li> <li>• SM_AHN – ok. 2 – 3 lata</li> <li>• MCL – ok. 2 lata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zależny od choroby współistniejącej (w przypadku chłoniaka lub zespołu MDS zwykle nie przekracza 3–4 lat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASM – 4- 5 lat</li> <li>• SM_AHN – 2 lata</li> <li>• MCL – miesiące</li> </ul>
Choroby współistniejące w SM-AHN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS – ok. 50%</li> <li>• CMML</li> <li>• szpiczak mnogi</li> <li>• CEL</li> <li>• CML</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS, CMML – ok. 60%</li> <li>• melofibroza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMML – ok. 25%</li> <li>• AML – ok. 15%</li> <li>• CLL – ok. 5%</li> <li>• szpiczak mnogi – ok. 5%</li> <li>• chłoniak z małych komórek – ok. 3%</li> <li>• inne – 42%</li> </ul>	-	Dominują choroby MDS, MPN, CMML, rzadziej AML i pozostałe

Zagadnienie	E1	E2	E3	E4	Konsensus
<b>Proces diagnostyczny w AdvSM</b>					
<b>Badania diagnostyczne w kierunku AdvSM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trepanobiopsja (biopsja szpiku),</li> <li>• mutacja genu c-KIT,</li> <li>• badanie immunofenotypowe szpiku,</li> <li>• stężenie tryptazy,</li> <li>• USG jamy brzusznej lub TK,</li> <li>• badanie radiologiczne kości np. densytometria w przypadku podejrzenia zmian w kościach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trepanobiopsja z oceną fenotypu,</li> <li>• mutacja genu c-KIT,</li> <li>• badania histopatologiczne zajętego narządu i / lub szpiku z oceną fenotypu mastocytów,</li> <li>• stężenie tryptazy, morfologia,</li> <li><b>w ASM:</b></li> <li>• TK jamy brzusznej,</li> <li>• TK lub MRI innych narządów,</li> <li>• TK szkieletu,</li> <li>• albuminy,</li> <li>• badania biochemiczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TK, MRI lub PET,</li> <li>• USG jamy brzusznej,</li> <li><b>w ASM:</b></li> <li>• scyntygrafia (30% pacjentów),</li> <li>• TK, MRI (5% pacjentów)</li> <li>• densytometria (50 – 60 % pacjentów)</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trepanobiopsja szpiku</li> <li>• badanie immunofenotypowe szpiku</li> <li>• badanie genetyczne mutacja genu c-KIT</li> <li>• stężenie tryptazy w surowicy</li> <li>• USG jamy brzusznej</li> </ul> <p>W razie potrzeby inne</p>
<b>Badania wykonywane w przypadku występowania chorób współistniejących</b>	-	-	<p>W chłoniakach (np. z małych komórek lub CLL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TK (klatka, brzuch, szyja) (50% pacjentów),</li> <li>• USG (100% pacjentów),</li> <li>• scyntygrafia (10% pacjentów)</li> </ul>	-	ND
<b>Aktualny proces terapeutyczny</b>					
<b>Leczenie obecnie stosowane u pacjentów z AdvSM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kladrybina:</b> w I rzucie w agresywnej postaci choroby,</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> w II linii leczenia oraz w I linii w przypadku przeciwwskazań do podania kladrybiny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina</li> <li>• interferon alfa: powolny rozwój choroby lub ciężkiego stanu pacjenta</li> <li>• w przypadku braku odpowiedzi na kladrybinę pacjent otrzymuje chemioterapię stosowaną w ostrych białaczkach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina</li> <li>• interferon alfa</li> </ul>	-	<p>W ASM i SM-AHN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina</li> <li>• interferon alfa-2a</li> </ul> <p>W MCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poli-CT</li> </ul>
<b>Rozkład pacjentów ze względu na stosowane leczenie</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina – 85%,</li> <li>• interferon alfa – 15%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina – 85%,</li> <li>• interferon alfa – 15%,</li> <li>• dazatyn b i imatyn b – pojedyncze przypadki</li> </ul>	-	<p>W ASM i SM-AHN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-CdA – 85%</li> <li>• IFN<math>\alpha</math>-2a – 15%</li> </ul> <p>W MCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poli-CT – 100%</li> </ul>

Zagadnienie	E1	E2	E3	E4	Konsensus
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kladrybina:</b> 0,12 mg/kg mc,</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> początkowo 3 mln j. 3 razy w tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kladrybina:</b> 5mg/m<sup>2</sup> lub 0,15 mg/kg mc, przez 5 dni; cykle co 4–8 tygodni (średnio 5–7 cykli),</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> 3–5 mln j. (początkowo 1-3 mln j.) 3 razy w tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kladrybina:</b> 0,12–0,14/kg mc przez 5 dni, od 6 do kilkunastu cykli,</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> 3 mln j. 2–3 razy w tygodniu, przez minimum pół roku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kladrybina:</b> 0,10–0,14 mg/kg mc, przez 5 dni w odstępach 4–8 tygodniowych do 6 cykli</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> bd</li> </ul>	<p>W ASM i SM-AHN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina 0,12 mg/kg m.c. przez 5 dni, co 6 tyg.</li> <li>• interferon alfa 3 mln j. m., 3 razy w tyg.</li> </ul> <p>W MCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poli-CT wg schematu z AML (DA lub DAC)</li> </ul>
<b>Liczba hospitalizacji i wizyt w ramach AOS w zależności od stosowanego leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>chemioterapia:</b> 6 pobyków po 5 dni,</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> leczenie ambulatoryjne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kladrybina:</b> tygodniowa hospitalizacja (w razie powikłań dłuższa),</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> wizyta ambulatoryjna raz na 4 tygodnie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>aktywne leczenie:</b> hospitalizacja 5-dniowa co 4-6 tygodni,</li> <li>• <b>interferon alfa:</b> jednodniowa hospitalizacja co 4–6 tygodni,</li> <li>• <b>po zakończeniu leczenia:</b> wizyta ambulatoryjna co 3–4 miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacja i kontrole raz w miesiącu w AOS w trakcie leczenia</li> </ul>	<p>W ASM i SM-AHN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-CdA – 5 dniowa hospitalizacji co cykl</li> <li>• IFN<math>\alpha</math>-2a: wizyta AOS raz na 4 tygodnie</li> </ul> <p>W MCL – postępowanie jak w AML</p>
<b>Częstość monitorowania pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (stan obecny)</b>	co 2 miesiące w AOS (o częstotliwości wizyt decyduje hematolog)	-	wizyta AOS co 3 - 4 miesiące	wizyty AOS raz na 4–6 tygodni	Co 2-3 mies. w AOS
<b>Leczenie pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tradycyjna chemioterapia,</li> <li>• leki zakupione przez pacjenta we własnym zakresie</li> <li>• dazatyn b (obecnie niezarejestrowany)</li> </ul>	-	zamiana kladrybiny na interferon alfa lub odwrotnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intensywniejsze cykle chemioterapii podobnie jak w ostrej białaczce, hydroksymocznik, hydroksykarbamid, transplantacja allogeniczna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zamiana 2-CdA na IFN<math>\alpha</math>-2a lub odwrotnie</li> <li>• tradycyjna chemioterapia jak w AML,</li> <li>• leki zakupione przez pacjenta we własnym zakresie (MIDO)</li> <li>• dazatyn b</li> <li>• hydroksymocznik</li> </ul>
<b>Odsetek pacjentów, u których wykonywana jest transplantacja</b>	-	ok. 10%	w grupie z ostrą białaczką szpikową i po ocenie ryzyka innych czynników ok. 50%.	transplantacje wykonuje się bardzo rzadko	4-5 rocznic w populacji z SM-AHN

Zagadnienie	E1	E2	E3	E4	Konsensus
<b>Refundacja preparatu Rydapt®</b>					
<b>Odsetek pacjentów, u których w przypadku refundacji będzie stosowany Rydapt</b>	100% pacjentów	85% pacjentów (zamiast kładrybiny)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MCL – 80%,</li> <li>• ASM – 100%,</li> <li>• SM-AHN – 80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% pacjentów z zaawansowaną postacią</li> </ul>	Okolo 85% pts z AdvSM
<b>Zastosowane leczenie w przypadku braku odpowiedzi na Rydapt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kładrybina,</li> <li>• interferon alfa</li> </ul>	kładrybina, wielodawkowa chemioterapia stosowana w ostrych białaczkach	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kładrybina,</li> <li>• interferon alfa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kładrybina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-CdA,</li> <li>• IFN<math>\alpha</math>-2a,</li> <li>• poli-CT jak w AML</li> </ul>
<b>Częstość wykonywania badań kontrolujących odpowiedź na leczenie lekiem Rydapt</b>	raz na miesiąc (w początkowej fazie leczenia)	-	po 3-4 miesiącach (w programach lekowych ten okres wynosi najczęściej pół roku)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wizyty kontrolne z wykonaniem morfologii raz w miesiącu, punkcja szpiku raz na 3–6 mies.</li> </ul>	raz na miesiąc (w początkowej fazie leczenia) w kolejnych latach co 3 mies.

## 5. Finansowanie interwencji

### 5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce w ramach katalogu C obwieszczenia refundacyjnego (z dnia 29 sierpnia 2018r.) aktualnie refundowane są leki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej tj. kladrybina i IFN $\alpha$  oraz cytarabina wykorzystywana w poli-CT u pacjentów z MCL. Daunorubicyna, kolejna składowa poli-CT, jest refundowana w ramach katalogu świadczeń dodatkowych.

**Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10: C96.2), białaczka z komórek tucznych (ICD-10: C94.3) oraz nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone (D47.9)**

Wspomniane powyżej preparaty tj. kladrybina i IFN $\alpha$  oraz cytarabina, podobnie jak większość pozostałych preparatów znajdujących zastosowanie w AdvSM, są finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii, przy czym IFN $\alpha$ -2a wyłącznie we wskazaniu guzy złośliwe z komórek tucznych (odpowiada rozpoznaniu: ASM lub SM-AHN) (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Leki uwzględnione w katalogu chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu [22]**

Substancja czynna	ICD-10	Produkty lecznicze objęte refundacją
<b>Bleomycyna</b>	C96.2; C94.3	Bleomedac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę)
<b>Cisplatyna</b>	C96.2; C94.3, D47.9	Cisplatin Teva (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)
		Cisplatin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)
		Cisplatinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)
<b>Cyklofosfamid</b>	C96.2; C94.3, D47.9	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 200 mg)
		Endoxan (tabletki draż., 50 mg)
<b>Cytarabina</b>	C96.2; C94.3	Alexan (roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 50 mg/ml)
		Cytosar (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 500 mg)
		Cytarabine Kabi (roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml)
<b>Dakarbazyna</b>	C96.2; C94.3, D47.9	Detimedac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1000 mg)



Substancja czynna	ICD-10	Produkty lecznicze objęte refundacją
<b>Dokсорubicyna</b>	C96.2; D47.9	Adriblastina PFS (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)
		Caelyx (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)
		Doxorubicinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)
		Doxorubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg)
		Doxorubicin medac (roztwór do infuzji, 2 mg/ml)
<b>Epirubicyna</b>	C96.2; C94.3	Myocet (proszek, 50 mg)
		Epimedac (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)
		Episidan (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)
		Epirubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg)
		Epirubicin Accord (roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml)
<b>Etopozyd</b>	C96.2; C94.3; D47.9	Farmorubicin PFS (roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml)
		Etoposid-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg)
		Etoposid Actavis (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)
<b>Fludarabina</b>	C94.3	Etopozyd Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)
		Fludara Oral (tabletki, 10 mg)
		Fludarabine Teva (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml)
		Fludarabine Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml)
<b>Hydroksykarbamid</b>	C94.3	Fludarabine Actavis (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml)
		Hydroxyurea medac (kapsułki, 500 mg)
<b>Idarubicyna</b>	C96.2; C94.3	Hydroxycarbamid Teva (kapsułki, 500 mg)
		Zavedos (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 10 mg)
<b>Ifosfamid</b>	C96.2; C94.3; D47.9	Holoxan (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 2 g)
<b>Interferon alfa-2a</b>	C96.2	Roferon-a (roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m., 6 mln j.m., 9 mln j.m./0,5 ml)
<b>Karboplatyny</b>	C96.2; C94.3; D47.9	Carbomedac (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)
		Carboplatin Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)
		Carboplatin Pfizer (roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml)
		Carboplatin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)
<b>Kladrybina</b>	C96.2; C94.3	Biodribin (roztwór do infuzji, 10 mg)
<b>Merkaptopuryna</b>	C96.2; C94.3	Mercaptopurinum VIS (tabletki, 50 mg)
<b>Metotreksat</b>	C96.2; C94.3	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml)
		Methotrexat-Ebewe (tabletki, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg)
		Trexan (tabletki 2,5 mg, 10 mg)
<b>Tioguanina</b>	C96.2; C94.3	Lanvis (tabletki, 40 mg)
<b>Tretynoina</b>	C94.3	Vesanoid (kapsułki, 10 mg)

Substancja czynna	ICD-10	Produkty lecznicze objęte refundacją
<b>Winblastyna</b>	C96.2, D47.9	Vinblastin-Richter (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg)
<b>Winkrystyna</b>	C96.2; C94.3, D47.9	Vincristine Teva (roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml) Vincristin-Richter (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg)
<b>Winorelbina</b>	C96.2, D47.9	Navelbine (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; kapsułki miękkie 20 mg, 30 mg)

## Katalog świadczeń dodatkowych

W ramach katalogu świadczeń dodatkowych (część A załącznika nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii) w Polsce ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę 100 mg. Wartość punktowa tego świadczenia wynosi 294,3980 pkt. Aktualne Zarządzenie Nr 92/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 4 września 2018 roku (zmieniające częściowo Zarządzenie Nr 56/2018/DGL) nie zmienia kwestii związanej z procedurami zawartymi w załączniku nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL [23, 24].

## Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych

W ramach świadczeń transplantologicznych, NFZ finansuje procedury związane z pobieraniem i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. W systemie JGP tego typu zabiegi są zakwalifikowane do sekcji S katalogu grup JGP tzn. „Choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne”, i są skatalogowane według pokrewieństwa dawcy jako:

- S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA,
- S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego [25].

## 5.2. Rekomendacje finansowe

W celu przedstawienia stanowisk dotyczących finansowania interwencji będącej przedmiotem analizy oraz potencjalnych komparatorów w populacji dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL przeszukano bazy danych agencji/instytucji rządowych działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS).

Agencja SMC wydała oświadczenie o braku rekomendacji dla MIDO w terapii ASM, MCL i SM-AHN ze względu na nieprzedłożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny [26].

Agencja HAS warunkowo rekomenduje finansowanie terapii MIDO we wnioskowanych wskazaniach pomimo niskiej siły dowodów świadczących o skuteczności przedmiotowej substancji w monoterapii (proponowany poziom refundacji: 15%). Agencja zwraca szczególną uwagę na brak bezpośredniego porównania z potencjalnymi komparatorami oraz heterogenną populację w badaniu klinicznym. Wskazuje się na brak znaczącego wpływu MIDO na przeżycie całkowite oraz jakość życia. Agencja uznała, że zasadność finansowania technologii zostanie oceniona ponownie w ciągu 2 lat w momencie uzyskania nowych danych z rejestru pacjentów z SM leczonych MIDO w krajowym ośrodku referencyjnym dla mastocytozy (CEREMAST), co pozwoli ocenić skuteczność i tolerancję terapii w przedmiotowych populacjach w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej [27].

Pozostałe agencje nie wydały dokumentów dotyczących rekomendacji objęcia finansowaniem MIDO w terapii ASM, MCL lub SM-AHN, przy czym aktualnie w agencji prac AOTMiT zaplanowane ocenę MIDO we wskazaniu: ASM z obecnością mutacji genu KIT D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowania 2-CdA, daunorubicyny oraz cytarabiny we wskazaniu będącym przedmiotem analizy. Jedyne doniesienie dotyczące zasadności finansowania IFN $\alpha$  zostały wydane przez Prezesa AOTM (obecnie AOTMiT) w 2014 r. oraz Radę Przejrzystości AOTMiT w roku 2016. Prezes Agencji nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych IFN $\alpha$ -2a we wskazaniu: guzy złośliwe z komórek tucznych. Natomiast w 2016 r. Rada Przejrzystości wydała opinię podtrzymującą stanowisko o zasadności dalszego finansowania leku w przedmiotowym wskazaniu (ASM i SM-AHN) [28]. Pozostałe agencje nie wydały dokumentów dotyczących rekomendacji finansowania IFN $\alpha$ -2a w powyższym wskazaniu.

**Tabela 18.**  
**Rekomendacje finansowe wydane dla interwencji i potencjalnych komparatorów w przedmiotowym wskazaniu**

Lek	AOTMiT	CADTH	HAS	SMC	NICE	PBAC
<b>Midostauryna (Rydapt)</b>	IP <sup>a</sup>	BR	W [27]	BR <sup>b</sup> [26]	BR	BR
<b>Kładrybina</b>	BR	BR	BR	BR	BR	BR
<b>Interferon <math>\alpha</math>-2a</b>	P [28]	BR	BR	BR	BR	BR
<b>Daunorubicyna</b>	BR	BR	BR	BR	BR	BR
<b>Cytarabina</b>	BR	BR	BR	BR	BR	BR

P – pozytywna; N – negatywna; W – warunkowa; BR – brak rekomendacji; IP – in progress

a) Ocena zasadności finansowania MIDO we wskazaniu: ASM z obecnością mutacji genu KIT D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych;

b) MIDO nie jest rekomendowana przez SMC w danych wskazaniach ze względu na brak przedłożenia odpowiedniego wniosku.c)

## 6. Charakterystyka interwencji i potencjalnych komparatorów

### 6.1. Midostauryna

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej (kod ATC: L01XE39) [29].

#### Mechanizm działania

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. Midostauryna hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD lub z nadmierną ekspresją receptorów typu dzikiego FLT3. Dane *in vitro* wskazują, że midostauryna hamuje receptory KIT z mutacją D816V przy ekspozycji uzyskanej u pacjentów (średnia uzyskana ekspozycja jest większa niż IC50). Dodatkowo wykazano, że receptory KIT typu dzikiego są w dużo mniejszym stopniu hamowane w tych stężeniach (średnia uzyskana ekspozycja mniejsza niż IC50). Midostauryna zakłóca przekazywanie sygnałów hamując receptor KIT z mutacją D816V, blokuje namnażanie się i przeżycie mastocytów oraz uwalnianie histaminy [29].

Ponadto, midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych. Midostauryna wiąże się z domeną katalityczną tych kinaz i hamuje sygnały mitogenne odpowiednich czynników wzrostu w komórkach, powodując zatrzymanie wzrostu [29].

#### Postać farmaceutyczna

Midostauryna, produkt leczniczy Rydapt® 25 mg występuje w postaci kapsułki miękkiej (kapsułka). Bładopomarańczowa, podłużna kapsułka z czerwonym nadrukiem „PKC NVR”, zawierająca 25 mg midostauryny o wymiarach wynoszących w przybliżeniu 25,4 x 9,2 mm [29].

## Wskazania do stosowania

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) jest wskazana:

- w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunorubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt® u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną AML z mutacją genu FLT3,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL [29].

## Dawkowanie i sposób podawania

Midostaurynę (produkt leczniczy Rydapt®) należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępach około 12-godzinnych. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem. Leki zapobiegające wymiotom należy podawać zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną, w zależności od tolerancji pacjenta [29].

Zalecana dawka początkowa midostauryny (produktu leczniczego Rydapt®) w ASM, SM-AHN i MCL wynosi 100 mg doustnie dwa razy na dobę. Leczenie zaleca się kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [29].

## Przeciwwskazania

Midostauryna przeciwwskazana jest w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego (m.in. etanol, hydroksystearnian makroglicerolu),
- jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, np. ryfampicyny, ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny [29].

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Zaleca się regularne kontrolowanie liczby białych krwinek, zwłaszcza na początku leczenia. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka neutropenia podawanie midostauryny należy przerwać do czasu, gdy ANC wyniesie  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Midostaurynę należy odstawić u pacjentów z nawracającą lub przedłużającą się ciężką neutropenią, podejrzaną o związek z leczeniem.
- Przed rozpoczęciem terapii należy opanować wszelkie czynne, ciężkie zakażenia oraz monitorować pod kątem objawów zakażenia. W przypadku rozpoznania zakażenia należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, a w razie konieczności, odstawić leczenie midostauryną.

- U pacjentów należących do grupy ryzyka zastoinowej niewydolności serca należy zachować ostrożność oraz monitorować poprzez ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.
- Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ryzykiem wydłużenia odcinka QT, a w przypadku jednoczesnego przyjmowania midostauryny z lekami wydłużającymi odcinka QT rozważyć jego ocenę w badaniu EKG.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów płucnych wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc oraz odstawić midostaurynę w przypadku ich wystąpienia w nasileniu  $\geq$  stopnia 3 (wg NCI CTCAE).
- Należy poinformować kobiety o potencjalnym ryzyku dla płodu. Zaleca się wykonanie testu ciążowego w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia, stosowanie skutecznej metody antykoncepcji oraz kontynuowanie jej stosowania przez okres co najmniej 4 miesięcy po zakończeniu terapii.
- Na czas leczenia midostauryną oraz do 4 miesięcy po jego zakończeniu należy zaprzestać karmienia piersią.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub schyłkową niewydolnością nerek oraz monitorować w kierunku działań toksycznych.
- W przypadku jednoczesnego stosowania midostauryny z silnymi inhibitorami CYP3A4 konieczne jest zachowanie ostrożności oraz rozważenie zastosowania alternatywnych produktów leczniczych. W przypadku braku alternatywy terapeutycznej, należy monitorować pacjenta pod kątem działań toksycznych.
- Hydroksystearynian makroglicerolu, będący substancją pomocniczą produktu leczniczego Rydapt<sup>®</sup>, może powodować dyskomfort żołądkowy i biegunkę.
- Produkt leczniczy Rydapt<sup>®</sup> zawiera ok. 14% v/v bezwodnego etanolu. Alkohol może być szkodliwy u pacjentów z padaczką, z chorobami wątroby, w ciąży lub karmiących piersią [29].

## Zdarzenia niepożądane

**Tabela 19.**

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych MIDO wśród pacjentów z ASM, SM\_AHN, MCL [29]**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, gorączka, osłabienie, hiperglikemia (nie na czczo) <sup>a</sup> , zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów <sup>a</sup> , zmniejszenie ANC <sup>a</sup> , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności: lipazy <sup>a</sup> , AspAT <sup>a</sup> , AlAT <sup>a</sup> , amylazy <sup>a</sup> .	Zapalenie płuc, posocznica, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, róża, półpasiec, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, zaburzenia uwagi, drżenie, układowe zawroty głowy, hipotensja, krwiak, ból części ustnej gardła, niestrawność, krwotok żołądkowo-jelitowy, dreszcze, obrzęk, zwiększenie masy ciała, stłuczenia, upadki.

AlAT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*); AspAT – aminotransferaza asparaginowa (ang. *aspartate aminotransferase*);

a) częstość podana w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych.

### **Status rejestracyjny**

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt<sup>®</sup>, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymała w dniu 18 września 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [29]. Ponadto Komisja Europejska przyznała midostauryinie status leku sierocego [30].

### **Status refundacyjny w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku midostauryna nie jest obecnie refundowana w Polsce [22].

### **Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce**

Dostępnym preparatem midostauryiny w Polsce jest Rydapt<sup>®</sup>, którego wytwórcą jest Novartis Europharm Limited [29].

## **6.2. Kladrybina**

### **Grupa farmakoterapeutyczna**

Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi puryny (kod ATC: L01BB04) [31].

### **Mechanizm działania**

Kladrybina działa cytotoksycznie na limfocyty. Jest antagonistą deoksyadenozyny. Nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozykowej (ADA) i gromadzi się w nich w postaci fosforanu kladrybiny [31].

Wykazuje działanie wobec limfocytów oraz monocytów, w których występuje dużo kinazy deoksycytydynamowej w stosunku do deoksynukleotydazy. Działa także na limfocyty dzielące się, dzięki czemu jest skuteczna w leczeniu niektórych przewlekłych chorób układu limfatycznego, w których ilość dzielących się komórek stanowi niewielką część nowotworu [31].

## Postać farmaceutyczna

Kladrybina (produkt leczniczy Biodribin®) występuje w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu do infuzji [31].

## Wskazania do stosowania

Kladrybina (produkt leczniczy Biodribin®) wskazana jest w:

- białaczce włochatokomórkowej w każdym stadium choroby,
- przewlekłej białaczce limfatycznej i chłoniakach nieziarniczych o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami [31].

## Dawkowanie i sposób podawania

W białaczce włochatokomórkowej zaleca się podawanie kladrybiny w dawce 0,09 mg/kg m.c./dobę (3,6 mg/m<sup>2</sup>/dobę) w 24-godzinny ciągły wlew przez 7 dni [31].

W przewlekłej białaczce limfatycznej i chłoniakach nieziarniczych o małym stopniu złośliwości kladrybinę podaje się w dawce 0,12 mg/kg m.c./dobę (4,8 mg/m<sup>2</sup>/dobę) w 2-godzinny wlew przez 5 kolejnych dni, w kolejnych cyklach co 28 dni, maksymalnie 6 kursów. Jeśli po dwóch kursach nie ma żadnej poprawy, leczenie należy przerwać. W przypadku zmniejszenia liczby limfocytów o ≥50% należy zastosować następne 2 kursy, ponownie ocenić efekt leczenia oraz podjąć decyzję o zastosowaniu następnych 2 kursów [31].

## Przeciwwskazania

Kladrybina przeciwwskazana jest w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- umiarkowanego lub ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 ml/min),
- umiarkowanego lub ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (>6 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugh),
- czynnych zakażeń,
- okresu karmienia piersią [31].

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Kladrybinę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w chemioterapii
- chorób nowotworowych, w warunkach umożliwiających właściwą interwencję terapeutyczną w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
- Każdorazowo przed podaniem kladrybiny należy ocenić stan ogólny pacjenta, ze szczególnym



- uwzględnieniem infekcji, skazy krwotocznej, neuropatii obwodowej, czynności nerek i wątroby oraz sprawdzić morfologię krwi i skład leukocytów.
- Podczas stosowania leku konieczne jest właściwe nawodnienie pacjenta oraz utrzymanie dużej diurezy. W razie potrzeby należy stosować dożylnie płyny i/lub leki moczopędne.
- U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku, takich jak neutropenia (liczba granulocytów <1,0 G/l) lub małopłytkowość (liczba płytek <50 G/l), objawów neurotoksyczności, zakażeń miejscowych lub uogólnionych, niewydolności nerek, należy zachować szczególną ostrożność, odpowiednio zmniejszyć dawkowanie lub całkowicie przerwać leczenie.
- U pacjentów w bardzo ciężkim stanie ogólnym podawanie kladrybiny nie jest wskazane.
- Wpływ kladrybiny na nerki i wątrobę nie został jednoznacznie określony.
- W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku i cytopenii wymagającej transfuzji płytek i/lub masy erytrocytarnej lub zakażeń oportunistycznych, konieczne jest wstrzymanie podawania kladrybiny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. U pacjentów z granulocytopenią i małopłytkowością należy rozważyć celowość profilaktycznego stosowania produktów leczniczych przeciw zakażeniom tydzień przed i po zakończeniu stosowania kladrybiny.
- Podczas stosowania kladrybiny i dwa dni po zakończeniu kursu należy podawać doustnie allopurinol w dawkach 300 mg raz lub dwa razy na dobę jako profilaktykę zespołu rozpadu nowotworu.
- Stosowanie kladrybiny może wiązać się z wystąpieniem neuropatii obwodowej o znacznym nasileniu, która może mieć charakter nieodwracalny.
- Ze względu na silną i długotrwałą immunosupresję związaną ze stosowaniem kladrybiny istnieje ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów [31].

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 20.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kladrybiny [31]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<b>Białaczka włochatokomórkowa</b>	
Neutropenia, ciężka niedokrwistość i małopłytkowość, limfopenia CD4, długotrwała pancytopenia, nudności, bóle mięśniowe, bóle stawów, wysypka, gorączka, zmniejszenie apetytu, uczucie zmęczenia.	Przyspieszona czynność serca, szmery w sercu, plamica, wybroczyny, ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, niepokój, nieprawidłowe szmery oddechowe, kaszel, duszność, wymioty, zaparcia, biegunki, bóle brzucha, wzdęcia, świąd, ból, rumień, zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), ciężkie infekcje (posocznica, zapalenie płuc), obrzęki, dreszcze, osłabienie, obfite pocenie, złe samopoczucie, bóle tułowia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia: zaczerwienienie, obrzęk, ból, zakrzepica i zapalenie żyły (związane z infuzją i/lub wymianą cewnika).
<b>Przewlekła białaczka limfatyczna</b>	
Neutropenia, ciężka niedokrwistość i małopłytkowość, plamica, ból głowy, kaszel, miejscowe reakcje skórne w miejscu iniekcji, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęki.	Zaburzenia krzepnięcia, nieprawidłowe szmery oddechowe, biegunka, nudności, zapalenie tkanki łącznej, bolesność skóry, zapalenie tkanki łącznej, bolesność skóry, zapalenie żyły, obfite pocenie.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<b>Chłoniaki nieziarnicze</b>	
Neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zakażenia bakteryjne.	Rumień, pokrzywka, zakażenia wirusowe, grzybicze, gorączka.

Inne zaburzenia krwi i układu chłonnego obserwowane u niektórych chorych leczonych kladrybiną, obejmują niedokrwistość czystoczerwonokrwinkową (PRCA) oraz niedokrwistość autoimmunohemolityczną. Dodatkowo istnieje ryzyko rozwoju nowotworu wtórnego np. raka płuc (częstość nieznana) [31].

### Status rejestracyjny

Kladrybina (produkt leczniczy Biodribin®) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 09 maja 1997 r., które zostało przedłużone 17 lutego 2014 roku [31].

### Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku kladrybina (produkt leczniczy Biodribin®) jest obecnie refundowana w Polsce w ramach katalogu chemioterapii w 90 wskazaniach wymienionych w załączniku C.12. Obwieszczenia, w tym we wskazaniu C96.2- guzy złośliwe komórek tucznych (wskazanie obejmujące ASM) oraz C94.3 – białaczka z komórek tucznych (MCL) [22].

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Podmiotem odpowiedzialnym oraz wytwórcą refundowanego produktu leczniczego Biodribin® (roztwór do infuzji) jest Instytut Biotechnologii i Antybiotyków [31].

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

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L 03 AB 04) [32].

## Mechanizm działania

Wykazano, że rekombinowany IFN $\alpha$ -2a (IFN $\alpha$ -2a) wykazuje wiele właściwości naturalnego, ludzkiego alfa-interferonu [32].

Mechanizm przeciwnowotworowego działania nie został dotąd poznany. W ludzkich komórkach nowotworowych pod wpływem IFN $\alpha$ -2a zaobserwowano zmniejszenie syntezy DNA, RNA i białek w komórkach HT 29. Stwierdzono, że lek ten wywiera działanie przeciwproliferacyjne *in vitro* w stosunku do komórek wielu ludzkich nowotworów i hamuje wzrost niektórych ludzkich nowotworów przeszczepionych na nagie myszy (stopień aktywności przeciwproliferacyjnej był różny w zależności od nowotworu będącego przedmiotem badania) [32].

## Postać farmaceutyczna

Rekombinowany IFN $\alpha$ -2a (produkt leczniczy Roferon-A) występuje w postaci przejrzystego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu do wstrzykiwań [32].

## Wskazania do stosowania

Rekombinowany IFN $\alpha$ -2a (produkt leczniczy Roferon-A) wskazany jest w leczeniu:

- białaczki włochatokomórkowej,
- przewlekłej fazy białaczki szpikowej z obecnością chromosomu Filadelfia (z wyjątkiem pacjentów posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA, u których jest planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego HSCT),
- chłoniaków skórnych z limfocytów T u pacjentów z postępującym procesem chorobowym, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego,
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których są obecne markery replikacji wirusa,
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza się podwyższoną aktywność AlAT w surowicy bez dekompensacji czynności wątroby w połączeniu z rybawiryną lub w monoterapii w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania,
- chłoniaków nieziarnicznych typu grudkowego,
- zaawansowanego stadium raka nerki,
- pacjentów z czerniakiem złośliwym w II stopniu zaawansowania wg AJCC, u których po leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się oznak choroby [32].

## Dawkowanie i sposób podawania

Zalecany schemat dawkowania zależy od indywidualnego wskazania.

W białaczce włochatokomórkowej rekombinowany IFN $\alpha$ -2a stosuje się w dawce 3 mln j.m./dobę we wstrzyknięciach podskórnych przez 16–24 tyg., a następnie 3 mln j.m. podawane 3 razy w tygodniu. Czas trwania leczenia powinien wynosić około 6 mies. zanim lekarz podejmie decyzję o zasadności jego kontynuowania [32].

U dorosłych pacjentów w przewlekłej fazie białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem Filadelfia zaleca się stosowanie rekombinowanego IFN $\alpha$ -2a przez okres 8–12 tyg. zgodnie ze schematem dawkowania:

- w dniach 1–3: 3 mln j.m./dobę,
- w dniach 4–6: 6 mln j.m./dobę,
- w dniach 7–84: 9 mln j.m./dobę.

U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, należy je kontynuować do czasu uzyskania całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 18 mies.. U pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję hematologiczną należy kontynuować leczenie w dawce 9 mln j.m./dobę (dawka optymalna) lub 9 mln j.m. 3 razy w tygodniu (dawka minimalna) w celu osiągnięcia remisji cytogenetycznej [32].

## Przeciwwskazania

Rekombinowany IFN $\alpha$ -2a przeciwwskazany jest w przypadku:

- nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkich chorób serca obecnie lub w przeszłości,
- ciężkiej niewydolności nerek, wątroby lub szpiku,
- napadów drgawek niepoddających się leczeniu i/lub zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego,
- przewlekłego zapalenia wątroby z zaawansowaną, niewyrównaną niewydolnością lub marskością,
- przewlekłego zapalenia wątroby, które jest aktualnie, lub było niedawno leczone produktami immunosupresyjnymi,
- noworodków i małych dzieci, ze względu na zawartość w produkcie leczniczym Roferon-A<sup>®</sup> alkoholu benzyloвого [32].

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 21.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rekombinowanego IFN $\alpha$ -2a [32]**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Leukopenia, jądłowstręt, nudności, nieznaczna hipokalcemia, ból głowy, biegunka, łysienie, wzmożona potliwość, bóle mięśni, bóle stawów, objawy grypopodobne, zmniejszenie, apetytu, gorączka, dreszcze, zmęczenie.	Trombocytopenia, niedokrwistość, zaburzenia smaku, zaburzenia rytmu serca (z blokiem przedsionkowo-komorowym włącznie), uczucie kołatania serca, sinica, wymioty, ból brzucha, nudności, suchość w ustach, ból w klatce piersiowej, obrzęk, zmniejszenie masy ciała.

Inne zdarzenia niepożądane, których częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych obejmują: neutropenię, odrzucenie przeszczepu (stwierdzone w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu), tętnicze nadciśnienie płucne oraz niedokrwienne zapalenie jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego [32].

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Podawanie rekombinowanego IFN $\alpha$ -2a powinno być prowadzone pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób będących wskazaniami do stosowania tego produktu.
- W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości (z wyjątkiem przemijających wysypek) należy przerwać terapię i bezzwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.
- Ze względu na działanie immunostymulujące IFN $\alpha$ , skuteczność leków immunosupresyjnych u osób po przeszczepieniach może być mniejsza. W grupie chorych otrzymujących IFN $\alpha$  odnotowano przypadki odrzucenia przeszczepu.
- W przypadku utrzymywania się gorączki należy wykluczyć inne niż związane z zespołem objawów grypopodobnych przyczyny, w szczególności ciężkie zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze. W przypadku ich wystąpienia należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie i rozważyć zakończenie terapii IFN $\alpha$ .
- Zaleca się monitorowanie wszystkich pacjentów pod kątem wystąpienia objawów depresji. Należy poinformować pacjentów o możliwości jej wystąpienia. Jakiegokolwiek oznaki lub objawy depresji powinny być natychmiast zgłaszane lekarzowi i być podstawą do rozważenia interwencji psychiatrycznej i/lub odstawienia leku.
- Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku, musi zostać poddany badaniu okulistycznemu. W przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się już istniejących zaburzeń okulistycznych należy przerwać terapię rekombinowanym IFN $\alpha$ -2a.
- U pacjentów z objawami hiperglikemii należy oznaczyć i odpowiednio monitorować stężenie glukozy we krwi. Pacjenci chorzy na cukrzycę mogą wymagać zmian dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego.

- W razie wystąpienia nieznacznych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, wątroby lub szpiku należy ściśle kontrolować parametry określające czynność tych narządów.
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie. Jeśli dojdzie do poważnego zaburzenia czynności wątroby, zaleca się oznaczenie poziomu przeciwciał autoimmunologicznych oraz w razie konieczności przerwanie leczenia.
- Ze względu na działanie mielosupresyjne, u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności szpiku, rekombinowany IFN $\alpha$ -2a może powodować zmniejszenie liczby leukocytów (zwłaszcza granulocytów), liczby płytek krwi oraz (rzadziej) stężenia hemoglobiny. Należy więc zachować szczególną ostrożność oraz kontrolować morfologię krwi obwodowej, zarówno przed podaniem leku, jak i w określonych odstępach czasu w trakcie leczenia.
- U pacjentów ze współistniejącymi, lub stwierdzanymi w przeszłości zaburzeniami autoimmunologicznymi, zaleca się monitorowanie objawów mogących sugerować wystąpienie takich zaburzeń oraz wykonywanie pomiarów stężenia autoprzeciwciał i TSH.
- Bezpieczeństwo i skuteczność rekombinowanego IFN $\alpha$ -2a u dzieci nie zostały ustalone.
- Produkt leczniczy Roferon-A<sup>®</sup> jest określany jako „wolny od sodu” – zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 0,5 ml roztworu w ampułkostrzykawce.

### **Status rejestracyjny**

Rekombinowany IFN $\alpha$ -2a (produkt leczniczy Roferon-A<sup>®</sup>, podmiot odpowiedzialny Roche Polska Sp. Z o.o.) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 15 grudnia 1999 r. [32].

### **Status refundacyjny w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku rekombinowany IFN $\alpha$ -2a (produkt leczniczy Roferon-A<sup>®</sup>) jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniach wymienionych w załączniku C.33.a i C.33.b Obwieszczenia, w tym we wskazaniu C.96.2- guzy złośliwe z komórek tucznych (wskazanie obejmuje ASM) [22].

### **Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce**

W Polsce rekombinowany IFN $\alpha$ -2a dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań pod nazwą Roferon-A<sup>®</sup> (wytwórca Roche Pharma AG) w dawkach: 3 mln j.m./0,5 ml, 6 mln j.m./0,5 ml, 9 mln j.m./0,5 ml [33].

## 6.4. Daunorubicyna

Nie odnaleziono charakterystyki produktu leczniczego dla produktów leczniczych zawierających daunorubicynę. Ministerstwo Zdrowia wydało w dniu 4 czerwca 2014 roku komunikat w sprawie dostępności produktu leczniczego: *Daunorubicinum*, w którym zamieszczono informację o wydaniu zgody na czasowe wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Daunotec 20 mg. Poniższy rozdział opracowano na podstawie informacji dostępnych na stronie producenta produktu leczniczego Daunotec 20 mg (Cipla) oraz na stronie agencji Cancer Care Ontario [34–36].

### Grupa farmakoterapeutyczna

Brak dostępnych informacji.

### Mechanizm działania

Daunorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym, który powoduje uszkodzenia DNA poprzez interkalację, chelatowanie jonów metalu lub wytwarzanie wolnych rodników. Daunorubicyna wykazuje również działanie hamujące aktywność polimerazy DNA oraz wpływa na regulację ekspresji genów [34, 35].

### Postać farmaceutyczna

Daunorubicyna, produkt leczniczy Daunotec 20 mg występuje w postaci jałowego, liofilizowanego proszku do iniekcji (proszku do rekonstrukcji z 4 ml wody do wstrzykiwań oraz 10 ml chlorku sodu). Każda ampułka zawiera 20 mg daunorubicyny chlorowodoru (*Daunorubicin hydrochloridum*), 5 mg/ml [34–36].

### Wskazania do stosowania

Daunorubicyna (produkt leczniczy Daunotec) jest wskazana w terapii skojarzonej w indukcji remisji w ostrej białaczce nieлимfoblastycznej (ANLL) (mieloblastycznej, monocytowej, erytroblastycznej) u dorosłych oraz w indukcji remisji w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL) u dzieci i dorosłych [34–36].

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### Ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL)

Zalecana dawka dla dorosłych pacjentów <60. roku życia wynosi 45 mg/m<sup>2</sup> na dobę, dożylnie, w terapii skojarzonej [34, 35].

Zalecana dawka dla dorosłych pacjentów ≥60. roku życia wynosi 30 mg/m<sup>2</sup> na dobę, dożylnie, w terapii skojarzonej [34, 35].

### Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Zalecana dawka dla dorosłych pacjentów wynosi 45 mg/m<sup>2</sup> na dobę, dożylnie, w terapii skojarzonej [34, 35].

## **Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną, antracykliny lub na substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- okres karmienia piersią,
- niedawne narażenie/obecne występowanie ospy wietrznej lub opryszczki,
- utrzymująca się mielosupresja,
- ciężkie zakażenie,
- ciężka niewydolność wątroby lub nerek,
- niewydolność mięśnia sercowego,
- niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca,
- wcześniejsze leczenie maksymalną kumulacyjną dawką daunorubicyny (500–600 mg/m<sup>2</sup> u dorosłych, 300 mg/m<sup>2</sup> u dzieci w wieku ≥2 lat, 10 mg/kg mc. u dzieci <2 lat) lub innymi kardi toksycznymi antracyklinami (znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażających życiu uszkodzeń serca) [34, 35].

## **Zdarzenia niepożądane**

Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane daunorubicyny wymienia się mielosupresję, kardi toksyczność, ostre nudności i wymioty, zapalenie błony śluzowej, biegunkę, ból brzucha oraz łysienie [34, 35].

## **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

Brak dostępnych informacji.



### **Status rejestracyjny**

Daunorubicyna (produkt leczniczy Daunotec, podmiot odpowiedzialny Cipla) otrzymał w dniu 4 czerwca 2014 roku zgodę Ministra Zdrowia na czasowe wprowadzenie do obrotu [36].

### **Status refundacyjny w Polsce**

W ramach katalogu świadczeń dodatkowych (część A załącznika nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii) w Polsce ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę 100 mg [23, 24].

### **Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce**

Jedynym dostępnym preparatem daunorubicyny w Polsce jest Daunotec w ampułkach po 20 mg (podmiot odpowiedzialny Cipla). Produkt ten otrzymał zgodę na czasowe wprowadzenie do obrotu decyzją Ministra Zdrowia dnia 4 czerwca 2014 roku [36].

## **6.5. Cytarabina**

### **Grupa farmakoterapeutyczna**

Antymetabolity, analogi pirymidyn (kod ATC: L01B C01) [37, 38].

### **Mechanizm działania**

Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności *in vitro* wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych [37, 38].

Za odporność komórek odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów:

- zwiększenie ilości substratu,

- zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli ARA-CTP, istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wewnątrzkomórkową retencją ARA-CTP a odsetkiem komórek w fazie S [37, 38].

### **Postać farmaceutyczna**

Cytarabina, produkt leczniczy Cytarabina Accord 100 mg/ml występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań/infuzji. Lek występuje w postaci klarownego i bezbarwnego roztworu do wstrzykiwań lub infuzji bez widocznych cząstek, o pH roztworu: 7,0–9,5. 1 ml roztworu zawiera 100 mg cytarabiny:

- każda fiolka o pojemności 1 ml zawiera 100 mg cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 500 mg cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 1 g cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 2 g cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 40 ml zawiera 4 g cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 5 g cytarabiny [38].

Cytarabina, produkt leczniczy Cytarabina Teva 100 mg/ml występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. Lek ma postać klarownego i bezbarwnego do żółtawego roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, o pH roztworu: 7,0–9,5. 1 ml roztworu zawiera 100 mg cytarabiny:

- każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 500 mg cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 1 g cytarabiny,
- każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 2 g cytarabiny [38].

### **Wskazania do stosowania**

Cytarabina (produkt leczniczy Cytarabina Accord oraz Cytarabine Teva) jest wskazana do stosowania u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek [37, 38].

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Cytarabina (produkt leczniczy Cytarabina Accord oraz Cytarabine Teva) jest przeznaczony do infuzji dożylnych lub podskórnych wstrzykiwań. Iniekcje podskórne są z reguły dobrze tolerowane i mogą być zalecane w trakcie terapii podtrzymującej. Leku Cytarabina Accord oraz Cytarabine Teva nie wolno podawać dokanałowo [37, 38].

### **Indukcja remisji**

Wielkość dawki oraz schemat dawkowania indukcyjnego różnią się w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

### Leczenie ciągłe:

W indukcji remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:

- Szybkie wstrzyknięcie – zazwyczaj dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg mc./dobę. Należy codziennie sprawdzać liczbę komórek krwi. W przypadku braku działania przeciwbiałaczkowego oraz widocznej toksyczności, dawkę należy zwiększyć do 4 mg/kg mc./dobę i utrzymywać, aż do uzyskania reakcji na leczenie, bądź pojawienia się oczywistej toksyczności. U niemal wszystkich pacjentów może wystąpić toksyczność po stosowaniu powyższej dawki cytarabiny.
- Dawka 0,5-1,0 mg/kg mc./dobę może być podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. U większości pacjentów wyniki uzyskane po jednogodzinnym wlewie były zadowalające. Po 10 dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do 2 mg/kg mc./dobę z zastrzeżeniem toksyczności. Leczenie z zastosowaniem powyższej dawki można kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności [37, 38].

### Leczenie okresowe:

W indukcji remisji w leczeniu okresowym stosowano następujące schematy leczenia:

- Dawkę 3–5 mg/kg mc./dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2–9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności. Pierwsze objawy poprawy czynności szpiku kostnego zgłoszono 7–64. dnia (średnio 28. dnia) od rozpoczęcia leczenia. Jeśli po zastosowaniu właściwej próby klinicznej u pacjenta nie wystąpiły objawy toksyczności ani remisji, na ogół uzasadnione jest ostrożne podawanie większej dawki. Stwierdzono, że pacjenci tolerują większe dawki, gdy cytarabina podawana jest w szybkim wstrzyknięciu dożylnym niż w powolnym wlewie. Różnica ta wynika z szybkiego metabolizmu cytarabiny i związanego z tym krótkiego czasu działania dużej dawki.
- Cytarabinę stosowano w postaci ciągłej infuzji, przez 5–7 dni, w dawce 100–200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi np. antracyklinami. Można zastosować dodatkowe cykle chemioterapii w odstępach 2-4 tygodniowych, do momentu osiągnięcia remisji lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [37, 38].

### **Leczenie podtrzymujące**

Wielkość dawki oraz schemat dawkowania podtrzymującego różnią się w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

Po osiągnięciu remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:

- Remisje wywołane przez cytarabinę lub inne produkty lecznicze mogą być podtrzymane przez stosowanie cytarabiny we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w dawce 1 mg/kg mc. raz lub dwa razy w tygodniu.
- Cytarabina jest również podawana w dawkach 100–200 mg/m<sup>2</sup> pc., w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi [37, 38].

### **Duże dawki**

Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi w dawce od 2 do 3 g/m<sup>2</sup> pc. podawanej w infuzji dożylnej trwającej od 1 do 3 godzin, stosowanej co 12 godzin przez 2–6 dni (w sumie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza, 36 g/m<sup>2</sup> pc. Częstość cykli leczenia zależy od reakcji na leczenie oraz toksyczności hematologicznej i niehematologicznej [37, 38].

### **Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłśliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego) i jeśli lekarz nie stwierdzi, że taki sposób leczenia stanowi najbardziej optymistyczną (najbardziej rokującą) alternatywę dla pacjenta,
- zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego [37, 38].

### **Zdarzenia niepożądane**

#### **Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cytarabiny [37, 38]**

Często (≥1/100 do <1/10)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>a</sup>: niedokrwistość, megaloblastoza, leukopenia, trombocytopenia, zaburzenia metabolizmu i odżywiania: brak łaknienia, hiperurykemia, zaburzenia układu nerwowego: podczas stosowania dużych dawek – działania na mózg lub mózdzek z obniżeniem świadomości, dyzartria, oczopląsem, zaburzenia oka<sup>b</sup>: przemijające krwotoczne zapalenia spojówek (światłowstręt, parzący ból, zaburzenia widzenia, nasilone łzawienie), zapalenie rogówki, zaburzenia żołądka i jelit: dysfagia, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, stany zapalne lub owrzodzenia jamy ustnej i (lub) odbytu, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: przemijające działania na wątrobę ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: przemijające działania niepożądane na skórę takie jak rumień, pęcherzowe zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie naczyń, łysienie, zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania;

W ChPL nie podano bardzo częstych zdarzeń niepożądanych.

a) Nasilenie tych objawów niepożądanych zależy od dawki i zastosowanego schematu dawkowania. Należy oczekiwać zmian w morfologii komórek krwi w wymazach ze szpiku kostnego i krwi obwodowej.

b) Można zapobiec wystąpieniu tych objawów lub zmniejszyć ich nasilenie stosując krople do oczu zawierających kortykosteroidy.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Cytarabina silnie hamuje czynność szpiku kostnego. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wcześniejszą polekową supresją szpiku. Pacjenci otrzymujący cytarabinę powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza, a podczas leczenia indukcyjnego należy codziennie monitorować u nich poziom leukocytów i płytek krwi.
- Podczas leczenia z zastosowaniem cytarabiny stwierdzono występowanie reakcji alangilaktycznych. Dodatkowo, po zastosowaniu eksperymentalnych schematów dawkowania cytarabiny zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkich i czasem prowadzących do zgonu działań toksycznych na ośrodkowy układ nerwowy, przewód pokarmowy i płuca. W badaniach na zwierzętach wykazano, że cytarabina ma działanie rakotwórcze. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia podobnych działań u ludzi, dobierając strategię długotrwałego leczenia pacjenta.
- Należy rozważyć przerwanie lub dostosowanie leczenia, gdy w wyniku polekowego zahamowania czynności szpiku liczba płytek krwi zmniejszy się do wartości poniżej 50 000 lub liczba granulocytów zmniejszy się poniżej 1000 płytek/mm<sup>3</sup>. Jeżeli są wskazania, należy ponownie wdrożyć leczenie po wystąpieniu wyraźnych objawów poprawy czynności szpiku (wyniki kolejnych badań szpiku kostnego).
- U dorosłych pacjentów z ostrą białaczką nieлимfatyczną, po zastosowaniu terapii łączącej duże dawki cytarabiny, daunorubicyny oraz asparaginazy, występowały obwodowe neuropatie ruchowe oraz czuciowe. Pacjentów leczonych dużymi dawkami cytarabiny należy obserwować, czy nie występują u nich objawy neuropatii, gdyż konieczne mogą okazać się zmiany schematu leczenia, aby uniknąć nieprzemijających zaburzeń neurologicznych.
- Po zastosowaniu szybkich wstrzyknięć dożylnych, u pacjentów często występują nudności i wymioty, które mogą się utrzymywać do kilku godzin. Dolegliwości te na ogół są mniej nasilone, gdy produkt leczniczy jest podawany we wlewie.
- U pacjentów leczonych konwencjonalnymi dawkami cytarabiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, zgłaszano tkliwość brzuszna (zapalenie otrzewnej) oraz zapalenie okrężnicy z dodatnim wynikiem próby gwajakowej, z towarzyszącą neutropenią i małopłytkowością. Pacjenci dobrze reagowali na leczenie zachowawcze (nieoperacyjne).
- W trakcie leczenia z zastosowaniem cytarabiny należy badać czynności wątroby i nerek. U pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem nadzwyczajnej ostrożności.
- U pacjentów otrzymujących cytarabinę należy okresowo badać czynności szpiku kostnego, wątroby i nerek.
- Stosowanie cytarabiny może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi. Lekarz powinien regularnie monitorować stężenie kwasu moczowego we krwi i w razie potrzeby zalecić stosowanie środków farmakologicznych wspomagających leczenie w celu kontroli hiperurykemii.

- W przypadku zgłoszenia wystąpienia ciężkiej niewydolności oddechowej należy unikać jednoczesnego stosowania transfuzji granulocytów.
- Stwierdzono przypadki kardiomiopatii prowadzących do zgonu po zastosowaniu eksperymentalnej terapii dużymi dawkami cytarabiny skojarzonej z cyklofosfamidem w ramach przygotowywania pacjentów do przeszczepu szpiku kostnego.

### Status rejestracyjny

Cytarabina (produkt leczniczy Cytarabina Accord, podmiot odpowiedzialny Accord Healthcare Limited) otrzymał w dniu 26 września 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [37].

### Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku, produkty lecznicze Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar, są dostępne bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. Wskazania określone są w załączniku C.14 obwieszczenia dla produktów leczniczych Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar obejmują m.in. wskazanie C96.2 – guzy złośliwe z komórek tucznych (w tym ASM) i C94.3- białaczka z komórek tucznych (MCL) [22].

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

**Tabela 22.**  
Refundowane w przedmiotowym wskazaniu preparaty cytarabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [22]

Preparat	Wytwórca
Alexan	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Cytarabine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Cytosar	Actavis Italia s.r.l.

## 7. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 7.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z ASM, SM-AHN lub MCL. Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla MIDO [29].

Mastocytoza układowa (SM) to heterogenna grupa nowotworowych chorób rzadkich. Rokowania u pacjentów, u których diagnozuje się podtyp SM o ciężkim przebiegu klinicznym (tj. ASM, SM-AHN lub MCL) są bardzo złe. Pomimo stosowanego leczenia mediana przeżycia pacjentów z ASM od momentu diagnozy wynosi 3,5 roku, 2 lata w przypadku chorych z SM-AHN i zaledwie 2 miesiące wśród chorych z MCL. Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne nie są zarejestrowane w powyższych wskazaniach, a ich skuteczność jest bardzo ograniczona – nie przedłużają one życia pacjenta i mają charakter wyłącznie paliatywny. W związku z powyższym konieczne jest udostępnienie dla tej grupy chorych nowych skutecznych opcji terapeutycznych.

### 7.2. Interwencja

Midostauryna (MIDO) stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem w monoterapii.

### 7.3. Komparatory

W populacji pacjentów z ASM oraz SM-AHN:

- kładrybina (2-CdA),
- interferon  $\alpha$ -2a (IFN $\alpha$ -2a).

W populacji pacjentów z MCL:

- polichemioterapia (poli-CT) w schemacie analogicznym do stosowanych w AML tj.
  - w ramach terapii indukującej:
    - schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny (DA),
    - schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kładrybiny (DAC),
  - terapia konsolidująca.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej będą stanowić opcje konkurencyjne dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [39] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Jak wskazują wyniki badania ankietowego, aktualnie w Polsce w populacji pacjentów z rozpoznaniem **ASM** lub **SM-AHN** stosuje się 2-CdA lub rzadziej, szczególnie u pacjentów z przeciwskazaniem do intensywnego leczenia lub z wolno postępującą chorobą, IFN $\alpha$ -2a, co zgodne jest z wytycznymi praktyki klinicznej. W/w substancje refundowane są przez płatnika publicznego. W przypadku niepowodzenia terapii, lub jej suboptymalnych efektów, istnieje możliwość zmiany podejścia terapeutycznego z 2-CdA na IFN $\alpha$  i odwrotnie. Znacznie rzadziej w tej sytuacji wprowadza się do postępowania terapeutycznego poli-CT, w związku z tym podejście to nie stanowi powszechnej, aktualnej praktyki klinicznej, a co za tym idzie nie jest komparatorem dla MIDO. Jak wskazują ankietowani eksperci, rzadkością w polskiej praktyce klinicznej jest również wykonywanie w danym wskazaniu przeszczepu allo-HSCT, co więcej procedura ta jest dalszym etapem terapii pacjenta i nie stanowi alternatywy dla MIDO.

W populacji chorych z **MCL**, zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów, ze względu na szybko postępujący charakter choroby wykorzystuje się podejście dużo bardziej agresywne i pacjenci kierowani są do leczenia poli-CT z wykorzystaniem schematów terapeutycznych analogicznych jak w AML (daunorubicyna w skojarzeniu z cytarabiną i kladrybiną lub samą cytarabiną DA $\pm$ C). Rozwiązanie to znajduje swoje umocowanie w wytycznych praktyki klinicznej. W przypadku progresji choroby, możliwa jest zmiana schematu poli-CT. Wg najnowszych wytycznych celem poli-CT jest uzyskanie możliwości przeprowadzenia przeszczepu allo-HSCT. Procedura ta nie stanowi jednak komparatora dla MIDO, ponieważ jest dalszym etapem terapii pacjenta.

**Tabela 23.**  
Uzasadnienie wyboru komparatorów dla midostauryny w terapii ASM, SM-AHN oraz MCL

Rodzaj terapii	Komparator dla MIDO	Uzasadnienie
<b>ASM, SM-AHN</b>		
<b>Kladrybina (2-CdA)</b>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej</li> <li>• Terapia refundowana w Polsce</li> <li>• Schemat najczęściej stosowany w Polsce</li> </ul>
<b>Interferon <math>\alpha</math> (IFN<math>\alpha</math>)</b>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej</li> <li>• Terapia refundowana w Polsce<sup>a</sup></li> <li>• Schemat stosowany w Polsce</li> </ul>



Rodzaj terapii	Komparator dla MIDO	Uzasadnienie
Imatynib	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność ograniczona do pacjentów bez mutacji KIT D816V</li> <li>• Stosowanie poza wskazaniami</li> <li>• Terapia nierefundowana</li> <li>• Rozwiązanie rzadko stosowane w Polsce</li> </ul>
Dazatynib	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie poza wskazaniami</li> <li>• Terapia nierefundowana</li> <li>• Rozwiązanie rzadko stosowane w Polsce</li> </ul>
Polichemioterapia (w schemacie jak w AML: DA±C)	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podejście terapeutyczne rzadko stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu</li> </ul>
Przeszczep allo-HSCT	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalszy etap leczenia pacjenta</li> <li>• Podejście terapeutyczne bardzo rzadko stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu</li> </ul>
<b>MCL</b>		
Polichemioterapia (w schemacie jak w AML: DA±C)	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia (jako poli-CT) zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej</li> <li>• Terapia refundowana w Polsce</li> <li>• Schemat DA±C najczęściej stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu</li> </ul>
Przeszczep allo-HSCT	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalszy etap leczenia pacjenta</li> <li>• Podejście terapeutyczne bardzo rzadko stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu</li> </ul>

a) Dotyczy IFN $\alpha$ -2a (produkt leczniczy Roferon-A); w analizie zdecydowano się nie rozróżniać preparatów IFN $\alpha$ -2a i IFN $\alpha$ -2b kierując się wytycznymi praktyki klinicznej, w których podobnie nie wskazuje się szczegółowo na któryś z preparatów.

## 7.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności analizowanych interwencji za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*) wg dowolnych opisanych kryteriów. Nie mniej ważne w tym wypadku będzie również określenie czasu trwania uzyskanej odpowiedzi oraz czasu do wystąpienia cech progresji choroby. Przeżycie całkowite, powszechnie akceptowalny bezpośredni pomiar korzyści klinicznych, stanowi kolejny kluczowy parametr oceny. Jako marker obciążenia organizmu komórkami tucznymi i uwalnianymi przez nie mediatorami, oceniony zostanie także wpływ zastosowanych interwencji na aktywność tryptazy oraz jakość życia chorego.

Szczegółowo opisany zostanie także profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

## 7.5. Metodyka badań

- badania eksperymentalne o dowolnej konstrukcji,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

## 7.6. Podsumowanie

Schemat analizy oceny technologii medycznych przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.  
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną <b>ASM</b> lub <b>SM-AHN</b> Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną <b>MCL</b> <hr/> Niezależnie od wcześniejszego leczenia, bez względu na obecność mutacji KIT D816V
<b>Interwencja</b>	<b>MIDO</b> w monoterapii, dawkowanie zgodne z ChPL
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kaldrybina</b></li> <li>• <b>IFN<math>\alpha</math></b></li> </ul> <span style="float: right;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poli-CT</b> (wg schematu stosowanego w AML: DA<math>\pm</math>C; faza indukcji i konsolidacji)</li> </ul> </span>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wg dowolnych kryteriów</b></li> </ul> Dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi (TTR),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (DOR),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• redukcja aktywności tryptazy</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bezpieczeństwo terapii</b> – AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zgony w trakcie terapii, przerwanie leczenia lub zmiana dawkowania z powodu AE, AE szczegółowe (zgodnie z ChPL dla MIDO zgłaszane jako bardzo częste w populacji z AdvSM); w badaniach RWD: punkty końcowe raportowane przez badaczy</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne</li> <li>• Badania obserwacyjne</li> <li>• Przeglądy systematyczne</li> </ul>

## 8. Bibliografia

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2018.
2. Lange M, Flisiak I, Kapińska-Mrowiecka ML, Kaszuba A, Maj J, Rudnicka L, Sokołowska-Wojdyło M. (2018) Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol* 105(3):358–383.
3. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. (2017) Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 129(11):1420–1427.
4. Sperr WR, Kundi M, Elberink HO, Anrooij B van, Gleixner KV, Hadzijusufovic E, Górska A, Lange M, Rabenhorst A, Merante S, Elena C, Fortina AB, Fontana E, Schwaab J, Jawhar M, i in. (2016) Prognostic Factors and Survival Prediction in 1,088 Patients with Mastocytosis Collected in the Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM Registry). *Blood* 128(22):396–396.
5. Akin C, Gotlib J. (2018) Systemic mastocytosis: Management and prognosis - UpToDate. Dostęp: [https://www.uptodate.com/contents/systemic-mastocytosis-management-and-prognosis?search=systemic%20mastocytosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~92&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/systemic-mastocytosis-management-and-prognosis?search=systemic%20mastocytosis&source=search_result&selectedTitle=2~92&usage_type=default&display_rank=2) (18.9.2018).
6. Arock M. (2016) Orphanet: Agresywna Mastocytoza Układowa. Dostęp: [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/AgresywnaMastocytozaUkladowa\\_PL\\_pl\\_PRO\\_ORPHA98850.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/AgresywnaMastocytozaUkladowa_PL_pl_PRO_ORPHA98850.pdf).
7. Arock M. (2008) Orphanet: Systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non mast cell lineage disease. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=13866&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=mastocytosis-with-associated-hematologic-neoplasm&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Systemic-mastocytosis-with-an-associated-clonal-hematologic-non-mast-cell-lineage-disease&title=Systemic-mastocytosis-with-an-associated-clonal-hematologic-non-mast-cell-lineage-disease&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13866&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mastocytosis-with-associated-hematologic-neoplasm&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Systemic-mastocytosis-with-an-associated-clonal-hematologic-non-mast-cell-lineage-disease&title=Systemic-mastocytosis-with-an-associated-clonal-hematologic-non-mast-cell-lineage-disease&search=Disease_Search_Simple) (30.4.2018).
8. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, Kristensen TK, Møller MB, Ackermann L, Sääf M, Karlsson MA, Agertoft L, Brixen K, Hermann P, Stylianou E, Mortz CG, Torfing T, Havelund T, i in. (2016) Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol*. 96(5):602–612.
9. Arock M. (2008) Orphanet: Mast cell leukemia. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=13868&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=mast-cell-leukemia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Mast-cell-leukemia&title=Mast-cell-leukemia&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13868&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mast-cell-leukemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mast-cell-leukemia&title=Mast-cell-leukemia&search=Disease_Search_Simple) (30.4.2018).
10. Dereń-Wagemann I, Kuliszkiwicz-Janus M, Kuliczowski K. (2009) Mastocytoza – rozpoznawanie i leczenie. *Postepy Hig Med Dosw. (online)* 63:564–576.
11. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, Aldanondo I, Sanchez L, Dominguez M, Botana LM, Sanchez-Jimenez F, Sotlar K, Almeida J, Escribano L, Orfao A. (2006) KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 108(7):2366–2372.
12. Lewandowski K. (2013) Mastocytoza - zalecenia postępowania PTOK 2013. PTOK Dostęp: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> (30.4.2018).
13. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li C-Y, Pardanani A. (2009) Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 113(23):5727–5736.
14. Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, Nakamura R, Kluijn-Nelemans HC, Verstovsek S, Gajewski J, Perales M-A, George T, Shore T, Sperr W, Saber W, i in. (2016) Consensus Opinion

- on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22(8):1348–1356.
15. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, Kluijn-Nelemans H, Hartmann K, Sperr WR, Brockow K, Schwartz LB, Orfao A, DeAngelo DJ, Arock M, Sotlar K, i in. (2013) International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 121(13):2393–2401.
  16. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluijn-Nelemans HC, Hamdy N a. T, Lortholary O, Robyn J, Doormaal J van, Sotlar K, Hauswirth AW, i in. (2007) Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur. J. Clin. Invest.* 37(6):435–453.
  17. Arock M. (2016) Orphanet: Mastocytoza układowa. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PL&data\\_id=887&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Mastocytoza-uk-aadowa&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Mastocytoza-uk-aadowa&title=Mastocytoza-uk-aadowa&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=887&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mastocytoza-uk-aadowa&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Mastocytoza-uk-aadowa&title=Mastocytoza-uk-aadowa&search=Disease_Search_Simple) (30.4.2018).
  18. Castells M, Akin C. (2018) Mastocytosis (cutaneous and systemic): Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations - UpToDate. Dostęp: [https://www.uptodate.com/contents/systemic-mastocytosis-management-and-prognosis?search=systemic%20mastocytosis&source=search\\_result&selectedTitle=2~92&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/systemic-mastocytosis-management-and-prognosis?search=systemic%20mastocytosis&source=search_result&selectedTitle=2~92&usage_type=default&display_rank=2) (18.9.2018).
  19. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindsvlev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. (2014) Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British Journal of Haematology* 166(4):521–528.
  20. Ziobro M, Fiałek K, Urbańska S. (2018) Midostauryna (Rydapt) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną - Analiza wylwy na budżet.
  21. Pardanani A. (2013) Systemic mastocytosis in adults: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology* 88(7):612–624.
  22. IkarPro. Dostęp: <https://new.ikarpro.pl/pl/#/> (21.9.2018).
  23. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html> (21.9.2018).
  24. Zarządzenie Nr 92/2018/DGL. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-922018dgl,6816.html> (21.9.2018).
  25. Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (21.9.2018).
  26. SMC. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Rydapt (midostauryna). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/midostaurin-rydapt-non-submission-smc2100/> (22.8.2018).
  27. HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Rydapt (midostauryna). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2861088/fr/rydapt-mastocytose-13062018-avis-ct16648](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2861088/fr/rydapt-mastocytose-13062018-avis-ct16648) (22.8.2018).
  28. AOTMiT. (2016) Raport nr: OT.434.15.2016 w sprawie Roferon-a we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: guzy złośliwe z komórek tucznych. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/159/RPT/159\\_091\\_RPT\\_OT.434.15.2016\\_Roferon\\_C96.2.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/159/RPT/159_091_RPT_OT.434.15.2016_Roferon_C96.2.pdf).
  29. EMA. (2018) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Rydapt (Midostauryna). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf) (21.9.2018).
  30. European Commission. Community register of orphan medicinal products - Midostaurin. Dostęp: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o765.htm> (25.9.2018).
  31. URPL. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Biodribin (Kladribina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=7500-c>.
  32. URPL. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Interferon alfa-2a (Roferon-A). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9179-c>.

33. Prezes URPLW MiPB. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2018/23/> (2.5.2018).
34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Daunotec Injection (daunorubicyna). Dostęp: <https://ciplamed.com/printpdf/24096>.
35. CCO. (2016) Cancer Care Ontario. DAUNOrubicin. Drug Monograph. Dostęp: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/DAUNOrubicin>.
36. MZ. (2014) Komunikat MZ w sprawie dostępności produktu leczniczego Daunorubicinum. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Daunotec.pdf>.
37. URPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cytarabina Accord (cytarabina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32721>.
38. URPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cytarabine Teva (cytarabina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35345>.
39. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych - 20160913\_Wytyczne\_AOTMiT.pdf. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (13.4.2017).

## 9. Spis tabel

Tabela 1.	Objawy kliniczne mastocytozy związane z uwalnianiem mediatorów przez MC [1].....	11
Tabela 2.	Objawy kliniczne mastocytozy związane z naciekaniem narządów przez MC [1] .....	11
Tabela 3.	Kryteria diagnostyczne SM wg WHO [1].....	12
Tabela 4.	Objawy różnicujące podtyp SM - objawy B i C [1] .....	12
Tabela 5.	Klasyfikacja SM wg WHO [1, 3].....	13
Tabela 6.	Leczenie objawowe - schematy terapeutyczne [1] .....	15
Tabela 7.	Leczenie cytoredukcyjne u pacjentów z AdvSM [1, 3, 5].....	16
Tabela 8.	Definicja odpowiedzi na leczenie wg Valenta w AdvSM [15, 16].....	18
Tabela 9.	Kryteria poprawy klinicznej dla poszczególnych objawów C u pacjentów z AdvSM wg IWG-MRT-ECNM [15] .....	18
Tabela 10.	Kryteria odpowiedzi na leczenie wg IWG-MRT-ECNM dla pacjentów z AdvSM [15].....	19
Tabela 11.	Podsumowanie danych epidemiologicznych .....	21
Tabela 12.	Wskaźniki epidemiologiczne AdvSM w populacji duńskiej – stan na 1 stycznia 2011 r. [19].....	21
Tabela 13.	Oszacowana liczba chorych z AdvSM w Polsce na podstawie publikacji Cohen 2014 [19] .....	22
Tabela 14.	Wytyczne praktyki klinicznej .....	23
Tabela 15.	Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia ASM, MCL i SM-AHN.....	25
Tabela 16.	Wywiady z ekspertami – zestawienie pytań i odpowiedzi.....	28
Tabela 17.	Leki uwzględnione w katalogu chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu [22] .....	32
Tabela 18.	Rekomendacje finansowe wydane dla interwencji i potencjalnych komparatorów w przedmiotowym wskazaniu .....	35
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych MIDO wśród pacjentów z ASM, SM_AHN, MCL [29] .....	38
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kladrybiny [31] .....	41
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rekombinowanego IFN $\alpha$ -2a [32].....	45
Tabela 22.	Refundowane w przedmiotowym wskazaniu preparaty cytarabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [22].....	54
Tabela 23.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla midostauryny w terapii ASM, SM-AHN oraz MCL.....	56
Tabela 24.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	58

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja postaci klinicznych mastocytozy wg WHO (2016) [1, 3, 4] .....	8
Rysunek 2. Krzywa przeżycia dla pacjentów ze zdiagnozowaną SM [13].....	14