



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Dział Analiz i Strategii Biura Prezesa

Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS)

Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: BP.434.10.2016

Warszawa, maj 2016 .

Zastosowane skróty:

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

A-HLH - (ang. *autoimmune-associated HLH*) limfohistiocytoza hemofagocytarna indukowana przez chorobę autoimmunologiczną

AML (ang. *acute myeloid leukemia*) – ostra białaczka szpikowa,

ASBMT – *American Society for Blood and Marrow Transplantation*

ASH - *American Society of Hematology*

AST/ALT – aminotransferaza asparaginianowa/ aminotransferaza alaninowa,

AZA C – azacytydyna,

BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie wspomagające,

BSH – *British Society for Hematology*

BSI - *British Society for Immunology*

CCR (ang. *conventional care regimens*) – leczenie standardowe,

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności,

CMML – przewlekła białaczka mielomonocytoza,

CMV – wirus cytomegalii

COMP (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) – Komitet Medycznych Produktów Sierocych,

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

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

EBM (ang. *Evidence Base Medicine*) – medycyna oparta na dowodach naukowych,

EBV - wirus Epsteina-Barr

ECOG – skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group,

EFNS - *European Federation of Neurological Societies*

EMA – *European Medicine Agency*

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

EORTC (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) – Europejska Organizacja Badań i Leczenia

EORTC QLQ C30 – kwestionariusz jakości życia C-30 Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów,

FAB – klasyfikacja French-American-British,

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

FHL - (ang. *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*) rodzinna limfohistiocytoza hemofagocytarna

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

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

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

HES - zespół hipereozynofilowy

HLH - (ang. *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) limfohistiocytoza hemofagocytarna, inaczej zespół hemofagocytowy (ang. *hemophagocytic syndrome*)

HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny,

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

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

i.v. – dożylnie,

I-HLH - (ang. *infection-associated HLH*) limfohistiocytoza hemofagocytarna indukowana zakażeniem

IPSS (ang. *International Prognostic Scoring System*) – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny,

ISTH - *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

ITP – (ang. *immune thrombocytopenic purpura*) pierwotna małopłytkowość immunologiczna, nazywana dawniej immunologiczną (samoistną) plamicą małopłytkową

IVIG – (ang. *intravenous immunoglobulin*) immunoglobuliny podawane dożylnie

IWG (ang. *International Working Group*) – Międzynarodowa Grupa Robocza,

JIA – (ang. *juvenile idiopathic arthritis*) młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

KKC – koncentraty krwinek czerwonych,

KKP – koncentraty płytek krwi,

LDAC/LDC (ang. *low dose ara-cytarabine*) – niskie dawki cytarabiny,

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

MDS – zespoły mielodysplastyczne,

Me – mediana,

M-HLH (ang. *malignancy-associated* HLH) limfohistiocytoza hemofagocytarna indukowana przez nowotwór

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NBP – Narodowy Bank Polski,

NCI-CTC (ang. National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria) – kryteria powszechnej toksyczności

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OR – (ang. *overall response*) odpowiedź ogólna

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

OUN – Ośrodkowy Układ Nerwowy

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

p.o. – (łac. *per orem*) podanie doustne

poz – podstawowa opieka zdrowotna,

PR – (ang. *partial response*) odpowiedź częściowa

PUO – Polska Unia Onkologii,

RA (ang. refractory anemia) – niedokrwistość oporna na leczenie,

RAEB (ang. refractory anemia with excess blasts) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów,

RAEB-1 – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-1 (5 - 9% w szpiku kostnym),

RAEB-2 – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-2 (10 - 19% w szpiku kostnym),

RAEB-t (ang. refractory anemia with excess blasts in transformation) – niedokrwistość oporna na leczenie

RARS (ang. refractory anemia with ringed sideroblasts) – niedokrwistość oporna na leczenie z pierścieniowatymi

RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna,

RBC – wskaźnik określający ilość erytrocytów,

RBI (ang. relative risk reduction) – względne zwiększenie korzyści,

RCMD (ang. refractory cytopenia with multilineage dysplasia) – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową

RHS - (ang. reactive hemofagocytic syndrome) reaktywny zespół hemofagocytowy

s.c. – podskórnice,

SD – odchylenie standardowe,

SDC (ang. standard chemotherapy) – standardowa chemioterapia,

sHLH - (ang. *secondary* HLH) wtórna limfohistiocytoza hemofagocytarna

SOC (ang. system organ class) – system klasyfikacji w słowniku MedDRA, syderoblastami,

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

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

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

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 poz. 581, z późn. zm..)

WBC – wskaźnik określający ilość leukocytów,

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

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

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku.....	5
2.	Problem decyzyjny.....	6
2.1.	Problem zdrowotny.....	6
2.1.1.	Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie.....	6
2.1.2.	Zespół mielodysplastyczny (MDS).....	7
2.2.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	10
2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
2.4.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	12
2.4.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	12
2.4.2.	Wskazania zarejestrowane.....	14
2.4.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski.....	14
2.4.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	14
2.5.	Opis świadczeń alternatywnych.....	14
2.6.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	23
3.	Opinie ekspertów.....	24
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	25
4.1.	Rekomendacje kliniczne.....	25
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	43
4.3.	Podsumowanie rekomendacji.....	43
5.	Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	45
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	45
5.2.	Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	45
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	48
6.1.	Analiza kliniczna.....	48
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej – ITP.....	48
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej.....	48
6.1.2.1.	MDS.....	48
6.1.2.2.	Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie.....	52
6.1.2.2.1.	Dowody naukowe dotyczące głównie występowania opornej trombocytopenii w toczniu rumieniowatym.....	52
6.1.2.2.2.	Dowody naukowe dotyczące głównie występowania opornej trombocytopenii w immunologicznej plamicy małopłytkowej.....	57
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo.....	60
7.	Podsumowanie.....	62
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	62
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	62
8.	Piśmiennictwo.....	64

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) 01.04.2016, znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU
i znak pisma zlecającego

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Danazolom we wskazaniach pozarejestacyjnych, znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r, załącznik A1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych;

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Danazol (produkty lecznicze: Danazol Polfarmex), 200 mg, tabletki

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

Wskazania pozarejestacyjne: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

DANAZOL POLFARMEX, 200 mg, tabletki
POLFARMEX S.A.
ul. Józefów 9, 99-300 Kutno
tel.: +48 24 357 44 44
fax: +48 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl
Biuro Warszawa: ul. Pileckiego 63, 02-781 Warszawa
tel.: +48 22 320 06 00
fax: +48 22 320 06 02

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 01.04.2016, znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU dotyczy przygotowania materiałów analitycznych, na podstawie art. 31n pkt. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz.581 z późn. zm.), pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

Niniejszy raport dotyczy produktów leczniczych znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r, załącznik A1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych, tj. produktów leczniczych zawierających danazol we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS)

Źródło: korespondencja

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie

Małopłytkowość jest to liczba płytek krwi wynosząca $<150\ 000/\mu\text{l}$. Małopłytkowości autoimmunologiczne spowodowane są przez nadmiernie szybkie usuwanie płytek krwi z krążenia (małopłytkowości „obwodowe”), które następuje wskutek obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym płytkom krwi. Zalicza się do nich:

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, nazywana dawniej immunologiczną (samoistną) plamicą małopłytkową (łac. *purpura thrombocytopenica immunologica*, ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), lub chorobą Werlhofa,
- Immunologiczne małopłytkowości polekowe,
- Małopłytkowości immunologiczne w przebiegu zakażeń,
- Małopłytkowości w przebiegu chorób autoimmunologicznych (m.in. zespół Evansa, toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy),
- Małopłytkowość w chłoniakach złośliwych,
- Małopłytkowość w ciąży,
- Małopłytkowość poprzetoczeniowa, małopłytkowość po alogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (alo-HCT), małopłytkowość po leczeniu surowicą antylimfocytarną i antymonocytarną. [Szczeklik 2005].

Epidemiologia

Małopłytkowość występuje u około 2,5% zdrowej populacji. [Szczeklik 2005] Nie odnaleziono danych dotyczących występowania małopłytkowości opornej na leczenie.

Etologia i czynniki ryzyka

Etiologia ITP jest nieznaną.

Małopłytkowość polekowa występuje najczęściej po zastosowaniu: heparyny, chinidyny, sulfonamidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, soli złota. Większość leków ze względu na niewielkie rozmiary cząsteczek nie ma właściwości immunogennych; pojawiają się one dopiero po związaniu leku lub jego metabolitu z płytkami. Dochodzi do ekspozycji neoepitopów i tworzenia się przeciwciał. Przeciwciała te reagują z glikoproteinami błony płytkowej, a opłaszczony płytki wychwytywane są przez makrofagi, ich czas życia jest znacznie skrócony.

Przyczyną małopłytkowości immunologicznej w przebiegu zakażeń mogą być kompleksy immunologiczne, a także zwiększone wiązanie się IgG z błoną płytki w wyniku jej uszkodzenia przez drobnoustroj lub obecności na niej antygenów drobnoustrojowych.

Małopłytkowość w chłoniakach złośliwych najczęściej jest spowodowana nacieczeniem szpiku, hipersplenizmem lub toksycznym działaniem leków, ale może być też związana z obecnością autooprzeciwciał przeciw płytkowych.

Małopłytkowość w ciąży Może być składową DIC, ale u większości chorych stwierdza się podłoże immunologiczne.

Małopłytkowość przetoczeniowa, małopłytkowość po alogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (alo-HCT), małopłytkowość po leczeniu surowicą antylimfocytarną i antymonocytną są wynikiem reakcji immunologicznej na podjętą interwencję. [Szczeklik 2005]

Obraz kliniczny

W małopłytkowościach objawy skazy krwotocznej pojawiają się zwykle wtedy, gdy liczba płytek wynosi <30 000/ μ l. W wielu przypadkach nie ma jednak korelacji między liczbą płytek, długością czasu krwawienia i nasileniem skazy.

Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-słuzówkowe. Drobne wybroczyny pojawiają się na skórze kończyn, tułowia, rzadziej twarzy oraz na błonie śluzowej jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia śródczaszkowe, które mogą być śmiertelne. [Szczeklik 2005]

Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie zmniejszonej liczby płytek we krwi obwodowej. Gdy liczba płytek jest dostatecznie mała, występuje skaza krwotoczna. Mogą też występować objawy związane z chorobą podstawową lub zespołem, której składową jest małopłytkowość. W razie takiego podejrzenia wykonuje się odpowiednie dodatkowe badania diagnostyczne. Poszukuje się także przeciwciał przeciw płytkowych.

Duże znaczenie ma badanie szpiku (biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja), wykazujące zmniejszoną liczbę lub nieprawidłową morfologię megakariocytów. [Szczeklik 2005]

Leczenie

W pierwszej kolejności stosuje się glikokortykosteroidy (GKS), zwykle prednizon. Leki immunosupresyjne, IVIG i przetoczenia KKP stosowane są w przypadku utrzymywania się małopłytkowości objawowej (skaza krwotoczna) pomimo usunięcia śledziony lub gdy istnieją przeciwwskazania do kortykoterapii lub splenektomii. Rytuksymab stosowany jest w leczeniu ITP odpornej na inne konwencjonalne metody leczenia zachowawczego i splenektomię. Inne leki (danazol, alkaloidy Vinca - winkrystyna i winblastyna) stosowane są w razie nieskuteczności GKS i splenektomii, bądź występowania przeciwwskazań do tych metod leczenia. [Szczeklik 2005]

Rokowanie

Małopłytkowości mają tendencję do nawrotów. W zależności od rozpoznania część z nich może ustępować samoistnie, a część cechuje wysokie ryzyko zgonu. [Szczeklik 2005]

2.1.2. Zespół mielodysplastyczny (MDS)

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*; klasyfikowane wg ICD-10 jako D46) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla niego są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej, z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Klasyfikacji MDS można dokonać wg FAB (French-American-British obowiązującej do 2001 r.) oraz WHO (zaktualizowanej w 2008 r.).

Tabela 1 Klasyfikacje MDS wg FAB i WHO

FAB (1982)	WHO (2001)	WHO (2008)
niedokrwistość oporna na leczenie (RA)	niedokrwistość oporna na leczenie:	cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (RCUD)*

FAB (1982)	WHO (2001)	WHO (2008)
niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS)	· bez pierścieniowatych syderoblastów (RA), · z pierścieniowatymi syderoblastami (RARS)	niedokrwistość oporna na leczenie z pierścieniowatymi syderoblastami (RARS)
	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją: · z pierścieniowatymi syderoblastami (RCMD-RS), · bez pierścieniowatych syderoblastów (RCMD)	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD)
niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB)	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB): · z 5-9% mieloblastów (RAEB-1), · z 10-19% mieloblastów (RAEB-2)	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB-1) niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB-2)**
niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji (RAEB-t)	<i>Zaklasyfikowano do AML</i>	-
przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML)	<i>Zaklasyfikowano do grupy chorób mielodysplastyczno-mieoproliferacyjnych</i>	-
	MDS z izolowaną delecją 5q-	MDS z izolowaną delecją 5q-
	zespół niesklasyfikowany (MDS-U)	zespół niesklasyfikowany (MDS-U)
*obejmuje niedokrwistość ogólną (RA), neutropenię ogólną (RN) i trombocytopenię ogólną (RT). Wcześniej RN i RT były zawarte w MDS niesklasyfikowanym. **zaklasyfikowano przypadki z obecnością pałeczek Auera we krwi obwodowej lub szpiku.		

[AOTM-OT-0390]

Epidemiologia

Zespoły mielodysplastyczne są stosunkowo niedawno wyodrębnioną kategorią nowotworowych chorób krwi, która ponadto jeszcze później została zaliczona do schorzeń nowotworowych i dlatego nie jest objęta statystykami tych chorób. Nieznana jest zatem dokładna częstość ich występowania, na co dodatkowo nakładają się zmiany w ich klasyfikacji, która nie uzyskała jeszcze ostatecznego kształtu. Można przypuszczać, że w Polsce na różne formy MDS zapada około 2000 osób rocznie. Są to choroby występujące w każdym wieku, ale ich częstość wzrasta w miarę starzenia, kiedy również zwiększa się częstość wtórnych MDS rozwijających się u rekonwalescentów po radio- lub chemioterapii. [PTOK 2011]

Zapadalność roczna na MDS w krajach europejskich wynosi 2,1-12,6/100 000, a w grupie wiekowej powyżej 70 roku życia 15-50/100 000; mediana wieku zachorowania wynosi: 60-75 lat. Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS. [AOTM-OT-0390]

Etologia i czynniki ryzyka

MDS mogą mieć postać pierwotną, gdy nie jest znany czynnik mutagenny lub wtórny, po narażeniu na szkodliwe czynniki środowiska (związki chemiczne, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, metale ciężkie) lub po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym. [AOTM-OT-0390]

MDS są czasami określane stanem przedbiałaczkowym, ponieważ w zaawansowanych postaciach 10-50% przypadków ulega transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML). Dotyczy to 20% pierwotnych i 70% wtórnych postaci MDS. W zależności od typu i zaawansowania choroby czas przeżycia chorych z tym rozpoznaniem wynosi od kilku miesięcy do kilku lat (mediana od 10 miesięcy w RAEB-2 do 116 miesięcy w MDS z izolowaną delecją 5q-). [AOTM-OT-0390]

Obraz kliniczny

Objawy występujące w przebiegu MDS są niecharakterystyczne i możliwe do zaobserwowania również w szeregu innych schorzeń, dlatego istotne jest przeprowadzenie prawidłowej diagnostyki. U

większości chorych można zaobserwować: niedokrwistość i związane z nią osłabienie, męczliwość, bóle i zawroty głowy, błądliwość skóry i śluzówek. Około 50% chorych w chwili rozpoznania nie zgłasza jednak żadnych dolegliwości i do zdiagnozowania choroby dochodzi przypadkowo. U około 20% pacjentów przy pomocy badania przedmiotowego można natomiast stwierdzić powiększenie śledziony, wątroby oraz węzłów chłonnych. Czasami spotyka się wzrost neurofilów, monocytów lub płytek, ale charakterystyczna dla MDS jest różna kombinacja cytopenii, czego następstwem są powikłania infekcyjne i krwotoczne. [Szymała 2003]

Diagnostyka

Rozpoznanie MDS ustala się po przeprowadzeniu badań diagnostycznych: morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu, określeniu liczby retikulocytów oraz biopsji szpiku z badaniem cytochemicznym. Wykonuje się także immunofenotyp komórek blastycznych oraz badania cytogenetyczne. Podstawą do rozpoznania MDS jest spełnienie 2 kryteriów wstępnych, tj.: występowanie cytopenii, co najmniej 1 linii komórkowej (erytroidalnej, granulocytowej, megakariocytowej) i wykluczenia innych przyczyn cytopenii lub dysplazji, a także minimum 1 z kryteriów swoistych dla MDS, tj.: dysplazji co najmniej 10% w danej linii komórkowej szpiku lub obecność >15% pierścieniowatych syderoblastów; obecność 5-19% blastów w szpiku, czy też typowych zmian cytogenetycznych [najczęstsze to: del (5q), monosomia 7, del (7q), trisomia 8]. [AOTM-OT-0390]

Minimalne kryterium diagnostyczne to stwierdzenie w szpiku powyżej 10% dysplastycznych komórek przy policzeniu co najmniej 200 komórek w ogóle i 20 megakariocytów. Chodzi zwłaszcza o wykazanie obecności neutrofilii o morfologii pseudo Pelger-Hueta, mikro megakarioblastów, pierścieniowych syderoblastów lub zwiększonej obecności blastów. [PTOK 2011]

Leczenie

Nie ma ogólnie przyjętych, opartych na wynikach badań, zasad postępowania leczniczego w MDS. Większość międzynarodowych zespołów ekspertów zaleca objęcie chorego badaniem klinicznym, jeśli tylko jest ono dostępne, a chory spełnia kryteria włączenia do niego. Podstawą jest określenie sposobu leczenia – agresywnego lub zachowawczego.

1. Terapię agresywną powinno się rozważyć u wszystkich chorych <65 lat. Jest ona wskazana w przypadku progresji choroby lub pierwotnej choroby z pośrednim i wysokim wskaźnikiem rokowniczym. Leczenie składa się z indukcji remisji, a następnie jej konsolidacji. W przypadku przeciwwskazań lub braku zgody na przeszczepienie szpiku stosuje się podtrzymywanie.
2. Leczenie zachowawcze stosuje się u pacjentów, którzy nie uzyskują remisji całkowitej po agresywnej chemioterapii i osób, u których choroba nawraca po wcześniejszej remisji. U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (najogólniej chorzy z RA i zespołem 5q-) celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe). Postępowanie zachowawcze składa się z:
 - a) leczenia wspomagającego, które obejmuje profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym podawanie G-CSF, a także ze wskazań: koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych oraz erytropoetyny;
 - b) leczenia usiłującego „unormalnić” klon nowotworowy, a co za tym idzie wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia. W zależności od sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz indywidualnej reakcji chorego na podjętą próbę leczniczą stosuje się:
 - chemioterapię, tzw. niskodawkowany arabinozyd cytozyny (cytarabinę; wg dwóch głównych sposobów dawkowania: 3-10 mg/m² 1-2x dziennie s.c. przez 2-3 tygodnie powtarzane, co 4-8 tygodni oraz 15-25 mg/m² 1x dziennie s.c. przez 10 dni powtarzane, co 4-8 tygodni), niskodawkowy hydroksykarbamid (1 g/d. p.o.) oraz etopozyd (50 mg p.o. 3x w tygodniu);
 - leki indukujące różnicowanie komórek, tj.: azacytydynę, decytabinę, amifostynę, retinoidy, witaminę D3 i analogi;
 - leki immunomodulujące: immunoablację, jak w aplazji szpiku u chorych z hipoplastycznym szpikiem, lenalidomid w zespole 5q- czy talidomid.

- Allogeniczny przeszczep szpiku powinien być przeprowadzony u pacjentów <55. r. ż. Posiadających rodzinnego tkankowo zgodnego dawcę. W RA, RCMD i zespole 5q- u bardzo młodych chorych warto rozważyć wykonanie takiego zabiegu bez poprzedzającej go chemioterapii indukcyjnej, a z zastosowaniem kondycjonowania niemieloablacyjnego. [PTOK 2011]

Rokowanie

Czas przeżycia chorych z rozpoznaniem MDS wynosi od kilku miesięcy do kilku lat, w zależności od typu choroby.

Kariotyp odgrywa zasadniczą rolę w prognozowaniu i dlatego niezbędnym elementem diagnostyki MDS jest badanie cytogenetyczne. Dobry kariotyp to taki, w którym nie ma zmian, względnie jako jedyne występują delecja 5q, delecja 20q, delecja chromosomu Y; zły kariotyp to taki, w którym są więcej niż trzy zaburzenia, względnie monosomia chromosomu 7; pozostałe sytuacje stanowią kariotyp pośredni.

Cytopenię stwierdza się, gdy wartość hemoglobiny wynosi poniżej 10 g/dl, neutropenię — poniżej 1,5 G/l, małopłytkowość — poniżej 100 G/l.

Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPSS, International Prognostic Scoring Index) oblicza się według tabeli uwzględniającej odsetek blastów w szpiku, liczbę linii komórkowych, w których obecna jest cytopenia oraz kariotyp. Tabelę przedstawiono poniżej.

Tabela 2 Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny IPSS w MDS [PTOK 2011]

Zmienna prognostyczna (punkty)	Blasty w szpiku (%)	Kariotyp	Cytopenie
0	<5	dobry	0/1
0,5	5-10	pośredni	2/3
1	-	zły	
1,5	11-20		
2	21-30		

Wskaźnik IPSS stanowi suma punktów we wszystkich kategoriach dla danego chorego:

- względnie dobre rokowanie (wiele lat życia) to IPSS = 0.
- Mierne rokowanie (kilka lat życia) to IPSS = 0,5–1.
- Złe rokowanie (rok–parę lat życia) to IPSS = 1,5–2.
- Bardzo złe rokowanie (< roku życia) to IPSS > 2,5. [PTOK 2011]

2.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej dla technologii danazol we wskazaniach pozarejestrowanych: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

Poniżej przedstawiono opinie przekazane przez ekspertów klinicznych w 2011 roku w toku prac nad oceną technologii Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi – raport AOTM-OT-0390.

Tabela 3 Skutki następstw MDS wg ekspertów klinicznych - na podstawie raportu AOTM-OT-0390

Ekspert	Opinia
prof. Wiesław W. Jędrzejczak	„Zespoły mielodysplastyczne o agresywnym przebiegu prowadzą bez leczenia do zgonu w ciągu kilku miesięcy”.
prof. Andrzej Hellmann	„w wyniku MDS może wystąpić: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej. „Pacjent z postępującym zespołem mielodysplastyczny uzależniony jest początkowo od leczenia wspomagającego, w tym przetoczeń preparatów krwi i podawania czynników wzrostu i erytropoetyny, w późniejszym okresie choroby nie jest zdolny do pracy czy samodzielnej

Ekspert	Opinia
	egzystencji.”
prof. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek	następstwem MDS jest przedwczesny zgon. „Chorzy na MDS mają średnie przeżycie: wg IPSS ryzyko niskie-5,7 lat; ryzyko pośrednie 1-3,5 roku; ryzyko pośrednie 2-1,2 roku, ryzyko wysokie 0,4 roku, czyli chorzy na MDS mają skrócone przeżycie.”
prof. Sebastian Giebel	skutkiem MDS jest przedwczesny zgon. „Zespół mielodysplastyczny z grupy pośredniowysokiego ryzyka jest chorobą śmiertelną z medianą czasu przeżycia 0,4-1,1 roku”.

2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej dotyczącej oszacowania liczebności populacji w Polsce dla technologii danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

Poniżej przedstawiono oszacowania dokonane przez ekspertów klinicznych w toku prac nad oceną technologii Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi – raport AOTM-OT-0390.

Tabela 4 Liczebność populacji dotyczącej MDS wg ekspertów klinicznych - na podstawie raportu AOTM-OT-0390

Ekspert	Opinia
prof. Wiesław W. Jędrzejczak	„W Polsce rocznie zachorowuje na wszystkie rodzaje zespołów mielodysplastycznych około 600 osób. Nie ma tu dokładnych statystyk, gdyż Krajowy Rejestr Nowotworów nie obejmuje tych rozpoznań. Jak wspomniano, jest to bardzo różnorodna grupa chorych i liczbę chorych, którzy będą się kwalifikować do leczenia azacytydyną można szacować na około 50-100 osób rocznie.”
prof. Anna Dmoszyńska	liczbę chorych w Polsce na RAEBt, AML/MDS i we wznowie szacuje się na 150-180 osób.
prof. Andrzej Hellmann	chorobowość MDS ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wynosi 1100, a zapadalność – 700 osób.
prof. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek	„Wg Rejestru Polskiego Chorych na MDS w 2008 r zarejestrowano chorych na MDS należących do grupy pośredniego i wysokiego ryzyka w liczbie 285 osób(30% wszystkich MDS). Odzwierciedla to chorobowość na w/w rodzaje MDS. W rejestrze tym brak jest danych z części województw wschodniej i południowej oraz północno-zachodniej Polski. Wg własnych szacunków liczba chorych zaklasyfikowanych do grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wyniosłaby około 450 osób(chorobowość). Około 10% spośród nich kwalifikowałoby się do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, 20% do jak najlepszego leczenia wspomagającego, 20% do chemioterapii typowej dla ostrych białaczek lub do niskich dawek arabinozydu cytozyny, a 60% do leczenia azacytydyną(270 osób). Brak jest ostatecznych danych o zapadalności na MDS w Polsce. Polski Rejestr dysponuje danymi jedynie z pierwszego kwartału br. Liczba zgłoszonych w tym czasie przypadków wynosi 130, ale nie są to dane z obszaru całej Polski(co najwyżej połowy). Brak precyzyjnych danych o chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7, gdyż u blisko 65% chorych nie wykonano badań cytogenetycznych. Liczba chorych na ostrą białaczkę szpikową z odsetkiem blastów w szpiku 20-30% nie jest wg mojej wiedzy w Polsce oszacowana. Wg danych z Rejestru Ostrej Białaczki PALG możnaby podejrzewać tę postać białaczki u około 100 osób rocznie(jest to oszacowanie własne)(120 nowych zachorowań na obsz z cechami dysplazji/rok, lecz nie wszyscy chorzy spełniają kryteria obecności 20-30% blastów w szpiku). Dane z rejestru ostrych białaczek są zaniżone prawdopodobnie o 50%. Brak danych o chorobowości. Przewlekła białaczka mielomonocytoza z 10-29% blastów, bez cech choroby mieloproliferacyjnej. Brak danych epidemiologicznych w Polsce. Choroba występuje bardzo rzadko.”.

prof. Sebastian Giebel	MDS „z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii. Chorobowość ok. 150, zapadalność ok. 75/rok. Z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym”.
------------------------	---

Z uwagi na rozległość postaci małopłytkowości oraz brak danych ile z nich może wykazywać oporność na leczenie, niemożliwe było wykonanie oszacowania liczebności populacji docelowej.

2.4. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.4.1. Zagadnienia rejestracyjne

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowany są dwa produkty lecznicze zawierający substancję czynną danazol, tj. Danazol Jelfa (nr pozwolenia dopuszczenia do obrotu : 2825) oraz Danazol Polfarmex w trzech prezentacjach (nr pozwolenia dopuszczenia do obrotu: 9253).

Tabela 5 Wykaz produktów leczniczych zawierających substancję czynną danazol, dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (opracowanie własne na podstawie Załącznika do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2013 r., poz. 15))

Substancja czynna	Nazwa leku	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość op.	Kat. Dostępności	EAN	Podmiot odpowiedzialny	Nr pozwolenia
Danazolium	Danazol Jelfa	tabletki	200 mg	100 tabl.	Rp	5909990282517	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.	2825
Danazolium	Danazol Polfarmex	tabletki	200 mg	100 tabl. w blisterach (5 x 20)	Rp	5909990925322	Polfarmex S.A.	9253
Danazolium	Danazol Polfarmex	tabletki	200 mg	100 tabl. w pojemniku	Rp	5909990925339	Polfarmex S.A.	9253
Danazolium	Danazol Polfarmex	tabletki	200 mg	100 tabl. w blisterach (10 x 10)	Rp	5909990925315	Polfarmex S.A.	9253

Produkt nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej EMA.

Tabela 6 Specyfikacja leku na podstawie ChPL Danazol Jelfa i ChPL Danazol Polfarmex

Kod ATC	G03XA01
Grupa farmakoterapeutyczna	Hormony płciowe i modulatory układu płciowego. Antygonadotropiny i leki o podobnym działaniu.
Substancja chemiczna	danazol
Postać farmaceutyczna	tabletki
Dawkowanie na podstawie ChPL	Podanie doustne. U kobiet w wieku rozrodczym podawanie produktu powinno zacząć się pierwszego dnia menstruacji aby uniknąć narażenia płodu na lek. Jeżeli są wątpliwości, należy

	<p>sprawdzić czy kobieta jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować niehormonalne metody antykoncepcji podczas leczenia.</p> <p>Dawki należy ustalać indywidualnie w zależności od ciężkości choroby i szybkości ustępowania objawów klinicznych.</p> <p>W endometriozie zalecana dawka wynosi od 200 mg do 800 mg na dobę przy terapii trwającej od 3 do 6 miesięcy. Dawkę należy zwiększyć jeżeli normalne cykliczne krwawienie utrzymuje się po 2 miesiącach leczenia. Zwiększenie dawki (ale nie większe niż 800 mg na dobę) może być potrzebne w ciężkich przypadkach.</p> <p>W dysplazji włóknisto-torbielowatej gruczołu sutkowego leczenie należy rozpocząć od dawki 300 mg na dobę. Leczenie normalnie trwa od 3 do 6 miesięcy.</p>
<p>Mechanizm działania</p>	<p>Danazol jest syntetycznym steroidem, pochodną 17a-acetylotestosteronu. Wykazuje stosunkowo wyraźne powinowactwo do receptorów androgenowych, słabiej wyrażone powinowactwo do receptorów progestagenowych i najmniejsze powinowactwo do receptorów estrogenowych.</p> <p>Hamuje syntezę i uwalnianie hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH) z przysadki oraz syntezę hormonów jajnika. Wiąże się z receptorami dla hormonów płciowych w narządach docelowych.</p> <p>Supresyjne działanie danazolu na oś podwzgórze-przysadka-gonady jest odwracalne, cykliczna czynność tego układu na ogół powraca po 60 - 90 dniach od zakończenia leczenia.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu • Ciąża. • Karmienie piersią. • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca. • Porfiria. • Czynna zakrzepica lub zaburzenia zakrzepowo - zatorowe lub występowanie tych chorób w przeszłości. • Nowotwór androgenozależny. • Krwawienia z dróg rodnych o nieznanym przyczynie.
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności</p>	<p>Specjalne ostrzeżenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • W razie wystąpienia objawów wrylizacji leczenie danazolem powinno zostać przerwane. Objawy wrylizacji są na ogół odwracalne, ale kontynuacja leczenia danazolem po ich wystąpieniu zwiększa ryzyko utrwalenia tych objawów. • Danazol należy odstawić w razie wystąpienia jakichkolwiek klinicznie istotnych działań niepożądanych, szczególnie w razie stwierdzenia obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, bólu głowy, zaburzeń widzenia lub innych objawów podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego. Żółtaczki lub innych cech istotnych zaburzeń czynności wątroby, zakrzepicy lub zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. • Z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku, w sytuacji gdy istnieje konieczność powtórzenia terapii pacjent powinien być obserwowany. • Długotrwałe stosowanie danazolu wraz ze steroidami alkilowanymi w pozycji 17 niesie ze sobą ryzyko wystąpienia gruczolakowatości wątroby, płamicy wątrobowej i raka wątroby. • Stosowanie danazolu może zwiększyć podstawowe ryzyko raka jajnika u pacjentek leczonych z powodu endometriozy. <p>Środki ostrożności</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność stosując danazol u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z chorobami wątroby lub nerek, z nadciśnieniem lub innymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i w każdym stanie, który może być pogorszony przez

	<p>retencję płynów, a także z cukrzycą, czerwienicą, padaczką, zaburzeniami gospodarki lipidowej (lipoprotein) oraz u osób u których występowały objawowe lub stałe reakcje wirylizujące w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie steroidami płciowymi</p> <ul style="list-style-type: none">• z migreną• z obecną bądź podejrzaną chorobą nowotworową• z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy- galaktozy - produkt zawiera laktozę.
--	--

2.4.2. Wskazania zarejestrowane

Wskazania do stosowania Danazol Polfarmex (danazol) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego to:

- Endometrioza: leczenie objawów związanych z endometriozą i (lub) zmniejszenie ognisk endometriozy. Danazol Polfarmex może być stosowany w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, a także, jako jedyny lek, u pacjentek, u których inne leczenie jest nieskuteczne.
- Dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej. Danazol Polfarmex powinien być stosowany tylko u pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne bądź niewskazane. [ChPL Danazol Polfarmex]

2.4.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Wniosek Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.306.2016.1.ISU) dotyczy stosowania danazolu we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie,
- zespół mielodysplastyczny (MDS).

Źródło: korespondencja MZ

2.4.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi.

2.5. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w raporcie dotyczącym technologii Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi – raport AOTM-OT-0390.

Tabela 7 Interwencje stosowane obecnie w Polsce w MDS wg ekspertów klinicznych - na podstawie raportu AOTM-OT-0390

Ekspert	Opinia
	„U tych chorych obecnie stosuje się leczenie objawowe, a także leczenie małymi dawkami arabinozydu cytozyny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopurynę i tioguaninę.”
	„tradycyjne metody chemioterapii, przede wszystkim małe dawki cytarabiny”.

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<p>„chemioterapia typowa dla ostrych białaczek (arabinozy cytozyny + antybiotyków antracyklinowych), niskie dawki arabinozydu cytozyny, jak najlepsze leczenie wspomagające (przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i/lub płytek krwi, antybiotykoterapia u chorych z granulopenią lub agranulocytozą i zakażeniem, bardzo rzadko niskie dawki melfalanu per os” oraz „przczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych.</p> <p>U chorych na MDS należących do grupy niskiego ryzyka teoretycznie (brak środków lub jednoznacznych ustaleń w NFZ)-czynniki stymulujące erytropoezę+/- czynniki stymulujące granulopoezę, lenalidomid, talidomid, chelatory żelaza przewlekłe(u chorych z przeładowaniem żelazem po przetoczeniach KKCz), bardzo rzadko z powodu określonych wskazań leczenie immunoablacyjne(surowica antytymocytarna+cyklosporyna A).”</p>
[REDACTED]	<p>„U chorych na zespół mielodysplastyczny, zależnie od wieku, stanu klinicznego i obecności schorzeń współistniejących, obecności istotnych klinicznie cytopenii oraz szacowane w oparciu o Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPSS) ryzyko stosuje się obecnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intensywną chemioterapię (zwykle daunorubicyna + arabinozy cytozyny) +/- alogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych 2. Alogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych jako leczenie pierwszo liniowe 3. Lenalidomid 4. Erytropoetynę +/- G-CSF (filgrastym, lenograsym) 5. Leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna, globulina antytymocytarna) 6. Małe dawki arabinozydu cytozyny 7. Leczenie objawowe (przetoczenia składników krwi, antybiotyki) bez chemioterapii”.

Tabela 8 Najtańsza interwencja stosowana w MDS w Polsce wg ekspertów klinicznych - na podstawie raportu AOTM-OT-0390

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<p>„Samo leczenie objawowe, ale w większości przypadków ze względu na szybką progresję choroby konieczne jest włączenie leczenia cytoredukcyjnego.”.</p>
[REDACTED]	<p>„małe dawki cytarabiny np. (2x20 mg) przez 10-14 dni”.</p>
[REDACTED]	<p>„leczenie cytarabiną, choć trudno oszacować rzeczywisty i całkowity koszt takiego leczenia w związku z faktem, że pacjent równolegle traktowany jest zwykle leczeniem wspomagającym w postaci przetoczeń czy podawania czynników stymulujących granulopoezę czy erytropoetyny.</p> <p>Biorąc pod uwagę istotne różnice w skuteczności, trudno traktować podane wyżej leczenie jako porównywalne z leczeniem azacytydyną.”.</p>
[REDACTED]	<p>„niskie dawki arabinozydu cytozyny”, ale. „Nie jest więc to leczenie porównywalne. Ponadto po leczeniu arabinozydem cytozyny, równie często jak po chemioterapii typowej dla obsz częstsze są ciężkie zakażenia, wymagające stosowania antybiotyków o szerokim spektrum iv i przedłużona hospitalizacja. Te dodatkowe koszty nie są w Polsce ocenione.”</p>
[REDACTED]	<p>„leczenie objawowe”.</p>

Tabela 9 Najskuteczniejsza interwencja stosowana w MDS w Polsce wg ekspertów klinicznych - na podstawie raportu AOTM-OT-0390

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<p>„Spośród wcześniej wymienionych metod za najbardziej skuteczną uchodzi stosowanie małych dawek arabinozydu cytozyny.”</p>
[REDACTED]	<p>„odsetek wszystkich remisji nie przekracza 20% przy stosowaniu cytarabiny”.</p>
[REDACTED]	<p>„zarówno w przypadku terapii cytoredukcyjnych o wysokiej intensywności, jak i cytarabina w niskiej dawce pozwalają na uzyskanie około 15-miesięcznego przeżycia. Leczenie azacytydyną w porównaniu z obu w/w opcjami pozwala na uzyskanie odpowiednio 25,1- i 24,4-miesięczne przeżycia. Nie bez znaczenia pozostaje dodatkowo fakt, że zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii w tej grupie pacjentów wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań i śmiertelności.”</p>

[REDAKTOWANE]	„alotransplantacja komórek krwiotwórczych, do której kwalifikuje się około 10% chorych(chorzy starsi, z towarzyszącymi chorobami ogólnoustrojowymi, brak dawców).”
[REDAKTOWANE]	„alogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych”

Tabela 10 Interwencja rekomendowana w wytycznych klinicznych w MDS w Polsce wg ekspertów klinicznych - na podstawie raportu AOTM-OT-0390

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	„W wytycznych postępowania nie ma wyraźnego określenia co należy zastosować, a jedynie jakie technologie mogą być zastosowane, wśród nich azacytydyna”.
[REDAKTOWANE]	cytarabina
[REDAKTOWANE]	„allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Jednak, ze względu na wysoką medianę wieku zachorowania, najwyżej 10-15% chorych kwalifikuje się do ww. leczenia.”
[REDAKTOWANE]	„chemioterapia typowa dla ostrych białaczek, niskie dawki arabinozydu cytozyny (gorsze wyniki leczenia).”.
[REDAKTOWANE]	„U chorych na zespół mielodysplastyczny z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie inhibitorów metylotransferazy DNA (azacytydyna, decytabina).” (Źródło: Warzocha K. Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem lenalidomidu w przypadku obecności del (5q). Hematologia 2010;1:71-80.)

Eksperti wskazują, że standardowo w MDS stosuje się przede wszystkim: cytarabinę, azacytydynę, HSCT oraz lenalidomid u chorych z del (5q). Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych są zgodne z opiniami polskich ekspertów. Żadne ze źródeł nie wymienia danazolu lub innej substancji z tej grupy leków jako opcji terapeutycznej.

Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych wymieniają w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie: cyklosporynę, cyklofosfamid, rytuksymab, winkrystynę, winblastynę. Żadne ze źródeł nie wymienia innej substancji z tej grupy leków co danazol jako opcji terapeutycznej.

Na aktualnym wykazie leków refundowanych figurują dwa leki z refundacją w ocenianych wskazaniach: cyklosporyna i cyklofosfamid, także do stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Na podstawie dostępnych informacji nie można jednoznacznie wskazać komparatorów dla danazolu we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

Tabela 11 Wykaz produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2016.48)

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Op.	Kod EAN	Grupa limitowa*	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	137.1	53,95	56,65	67,13	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	3,3
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	113,89	119,58	134,06	134,06	113,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	3,2
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	238,09	249,99	268,47	268,12	238,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular	ryczałt	3,55

Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych BP.434.10.2016

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Op.	Kod EAN	Grupa limitowa*	Urządowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
									wydania decyzji	lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek); pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćciny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.		
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	54	56,7	67,18	67,03	54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek); pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćciny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	3,35
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525	113,94	119,64	134,12	134,06	113,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek); pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćciny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	3,26

Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych BP.434.10.2016

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Op.	Kod EAN	Grupa limitowa*	Urządowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
										(CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.		
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624	238,14	250,05	268,53	268,12	238,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	3,61
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,56	291,44	311,23	311,23	277,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	3,2

Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych BP.434.10.2016

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Op.	Kod EAN	Grupa limitowa*	Urządowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	82,97	87,12	97,6	67,03	82,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	33,77
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	150,52	158,05	172,53	134,06	150,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	41,67
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	301,32	316,39	334,87	268,12	301,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; pure red	ryczałt	69,95

Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych BP.434.10.2016

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Op.	Kod EAN	Grupa limitowa*	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
									decyzji	cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.		
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	359,01	376,96	396,75	311,23	359,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	88,72
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	46,72	49,06	55,86	32,17	46,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u	ryczałt	26,89

Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych BP.434.10.2016

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Op.	Kod EAN	Grupa limitowa*	Urządowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
										pacjentów do 18 r.ż.		
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	72,36	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	72,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	3,2
<p>* 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne; 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid</p>												

2.6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Danazol we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS) był przedmiotem oceny Agencji w roku 2013.

Tabela 12 Wcześniejsze oceny przeprowadzone przez Agencję

Numer i data wydania dokumentu	Stanowisko Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 352/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: danazol w zakresie wskazań dostosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: danazol w zakresie wskazań dostosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie oraz zespół mielodysplastyczny - MDS.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Są to leki tradycyjnie stosowane w Polsce w leczeniu wymienionych wskazań inie ma dobrych racji klinicznych i ekonomicznych, aby zaniechać ich stosowania.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bjp/> (data dostępu 10.05.2016 r.)

3. *Opinie ekspertów*

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTMiT wystąpiła z prośbą o stanowisko do jednego eksperta, konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii. Do momentu zakończenia prac na raportem nie otrzymano odpowiedzi.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania danazolu we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim, które opublikowano po dniu 4 grudnia 2013 r.

Wcześniejsze publikacje dotyczące MDS wskazania zostały opisane w raportach AOTM-OT-431-4/2012 oraz AOTM-OT-0390 oraz AOTM-BP-431-14/2013.

W przypadku małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie wcześniejsze publikacje zostały opisane w raporcie AOTM-BP-431-13-2013 dotyczącym tego wskazania oraz w AOTM-BP-431-14/2013.

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 26.04 - 27.04. 2016 analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia. Wyniki wyszukiwania prezentuje poniższa tabela.

Tabela 13 Rekomendacje kliniczne - MDS

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
MCCN 2010 (Wik. Brytania)	Myelodysplastic Syndromes	<p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać leczenie podtrzymujące, dodatkowe leczenie pacjentów zależy od ich wyników IPSS.</p> <p>Pacjenci powinni być poddani przetaczaniu krwi w celu utrzymania poziomu hemoglobiny, przy którym pacjent jest wolny od objawów. Decyzja o transfuzji powinna być podejmowana w odniesieniu indywidualnym do pacjenta (nie są określane punkty odjęcia). Transfuzja krwinek czerwonych powinna być zgodna z wytycznymi BCSH.</p> <p>Pacjentów z dobrą oczekiwaną długością życia następnie należy podawać terapii chelatującej żelazo zgodnie z wytycznymi MCCN.</p> <p>Erytropoetyna może być stosowana jako środek oszczędzający krew utrzymujący poziom hemoglobiny. Erytropoetynę należy stosować jedynie po okresie obserwacji i oczekiwaniu na spełnienie wymagań do transfuzji krwi. Erytropoetyna może być skuteczna u pacjentów spełniających kryteria: Poziom EPO <200 U / l, (<500 RARS), komórki szp. ku w normie, niskie lub średnie-1 ryzyko w IPSS, <10% blastów, <2 jednostki krwinek czerwonych / miesiąc. Należy mieć na względzie doniesienia naukowe nt. bezpieczeństwa stosowania epoetyny w zależności od stanu pacjenta.</p> <p>Transfuzje płytek krwi nie są zalecane, chyba że pacjent ma objawowe krwawienie lub jest z wysokim ryzykiem krwawienia.</p> <p>Profilaktyka neutropenii nie jest zalecana do rutynowego stosowania u pacjentów z MDS.</p> <p><u>Leczenie poszczególnych grup pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ryzykiem w IPSS niskim lub średnim-1: pacjenci powinni być włączeni do badania klinicznego. • Pacjenci z nieprawidłowością 5q-: transfuzje krwi, badanie kliniczne z lenalidomidem jeśli jest dostępne, azacytydyna w przypadku niepowodzenia terapii lenalidomidem. • Pacjenci z MDS i hypokomórkowym szpikiem kostnym powinni być włączeni do badania z zastosowaniem Cyklosporyny + / - ATG / ALG. • Pacjenci z ciężkimi cytopeniami: jeśli się kwalifikują do przeszczepu allogenicznego komórek macierzystych, opcja ta powinna zostać rozważona. • Pacjenci z ciężką neutropenią lub trombocytopenią niekwalifikujący się do przeszczepu powinni zostać włączeni do badania klinicznego z azacytydyną. Pacjenci z objawową niedokrwistością, ale nie kwalifikujący się do leczenia erytropoetyną lub oporni na erytropoetynę powinni być leczeni azacytydyną. • Leczenie pacjentów z wysokim ryzykiem IPSS powinna odbywać się jedynie w warunkach badania klinicznego.
ESMO Guidelines Working Group 2010 (europejska)	Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	<p><u>Intensywne leczenie</u></p> <p>Chemioterapia indukcyjna powinna zawierać antracykliny i arabinozyd cytozyny</p> <p>Leczenie konsolidujące w AML i MDS jest uzasadnione, gdy pacjenci osiągnęli remisję kliniczną i hematologiczną. Nie ma zgody co do jednego "najlepszego" schematu leczenia po remisji. Pacjenci, którzy nie nadają się do alloSCT, powinni otrzymać chemioterapię - duże dawki cytarabiny wg schematu konsolidacji. Dawka może być zmniejszona u pacjentów z wyższej grupy wiekowej (> 50 r.ż.)</p> <p><u>Leczenie nieintensywne</u></p> <p>Pacjenci z chorobami współistniejącymi, osoby starsze, w tym wielu pacjentów z MDS, często nie kwalifikują się do leczenia intensywnego i powinni otrzymywać najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) lub paliatywne leczenie systemowe.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
		<p>Nadmierna leukocytoza powodu wycieku złośliwych komórek blastycznych do obwodu może zostać zmniejszona środkami cytoredukcyjnymi takimi jak hydroksymocznik lub niskie dawki cytarabiny.</p> <p>Erytrocytarne i granulocytarne czynniki wzrostu są powszechnie stosowane w ramach działań wspierających w MDS, ale ich wpływ na bieg naturalny choroby jest nieznan.</p> <p>W MDS przy niskich liczbach komórek w szpiku kostnym (niedorozwój MDS podobny do niedokrwistości aplastycznej), może być prowadzone leczenie immunomodulujące na przykład globulinami. Pacjentów z MDS z zespołem 5q można leczyć lenalidomidem. Pacjenci z MDS mogą być kandydatami do leczenia lekami hamującymi metylotransferazy DNA (np. 5-azacytydyna, lub 5-aza-2'-deoksytydyna / decytabiny).</p> <p><u>Leczenie nawrotów lub opornych postaci AML i MDS opiera się na alloSCT, BSC lub systemowym leczeniu paliatywnym.</u></p>
<p>Polska Unia Onkologii 2011 (Polska)</p>	<p>Zespoły mielodysplastyczne</p>	<p>U wszystkich takich chorych w wieku poniżej 65 lat powinno się rozważyć terapię agresywną. U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (najogólniej obejmuje to chorych z RA i zespołem 5q-) celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe). Progresja choroby lub pierwotna choroba z pośrednim i wysokim wskaźnikiem rokowniczym stanowią wskazanie do terapii agresywnej. Pacjenci poniżej 55. roku życia posiadający dawkę powinni być możliwie szybko poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznego szpiku, przy czym w RA, RCMD i zespole 5q- u bardzo młodych chorych warto rozważyć wykonanie takiego zabiegu bez poprzedzającej go chemioterapii (CTH) indukcyjnej i z zastosowaniem kondycjonowania niemieloablacyjnego. Pacjenci, którzy nie uzyskują remisji całkowitej po agresywnej CTH, i osoby, u których choroba nawraca po wcześniejszej remisji, powinni być leczeni zachowawczo. Po zakończeniu konsolidacji, w razie utrzymywania się remisji całkowitej, należy przeszczepić szpik. Jeśli istnieją przeciwwskazania lub brakuje zgody na przeszczepienie szpiku, stosuje się podtrzymywanie jak w ostrej białaczce szpikowej.</p> <p>Postępowanie zachowawcze składa się z: leczenia wspomagającego i leczenia usiłującego „unormalnić” klon nowotworowy.</p> <p>Terapia wspomagająca obejmuje przede wszystkim profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym zastosowanie G-CSF, a także podawanie ze wskazań: koncentratu krwinek czerwonych; koncentratu krwinek płytkowych; erytropoetyny.</p> <p>Leczenie mające na celu „unormalnienie” klonu nowotworowego nie obejmuje jednego ogólnie przyjętego standardu postępowania, chociaż jeśli chodzi o „czysty” (bez innych zmian w kariogramie) zespół 5q-, to zalecanym leczeniem jest stosowanie nowej pochodnej talidomidu: lenalidomidu.</p> <p>Z kolei u pozostałych chorych zdyskwalifikowanych z leczenia intensywnego, i u których leczenie substytucyjne jest niewystarczające, zaleca się stosowanie 5-azacytydyny, dla której udowodniono powodowanie wydłużenia przeżycia. Wreszcie u chorych z hipoplastycznym szpikiem można zastosować immunoablację, jak w aplazji szpiku. U chorych opornych na te metody leczenia (lub źle je znoszących) można jeszcze próbować zastosować: chemioterapię (niskodawkowany arabinozyd cytozyny tzw. LD Ara-C, <i>low-dose Ara-C</i>); leki indukujące różnicowanie komórek; leki immunomodulujące.</p>
<p>PTHT 2010 (Polska)</p>	<p>Diagnostyka, klasyfikacja i leczenie MDS</p>	<p><u>Leczenie wczesnych zespołów mielodysplastycznych (grupa ryzyka niskiego i pośredniego 1 wg IPSS)</u></p> <p>W cytopenii (cytopeniach) dużego stopnia stosuje się leczenie wspomagające: przetoczenia KKCz i/lub KKP (koncentrat krwinek płytkowych), antybiotykoterapię, G-CSF (w zakażeniach u chorych z granulocytopenią) oraz czynniki stymulujące erytropoezę. W wybranych przypadkach stosuje się leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące (lenalidomid).</p> <p><u>Leczenie zaawansowanych postaci zespołów mielodysplastycznych (ryzyko pośrednie 2 i wysokie wg IPSS)</u></p> <p>Allogeniczne przeszczepianie komórek hematopoetycznych (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) jest nadal jedyną opcją terapeutyczną potencjalnie prowadzącą do wyleczenia. Jednak ze względu na wysoką medianę wieku zachorowania (60-70 r.ż.) oraz ze względu na często</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań												
		<p>występujące schorzenia współistniejące ta opcja terapeutyczna może być zastosowana jedynie u części chorych.</p> <p>Metylacja DNA odgrywa ważną rolę w regulacji genów, szczególnie genów supresorowych guza co stwierdza się w zarówno w guzach litych jak i nowotworach układu krwiotwórczego, w tym w MDS. W leczeniu MDS stosuje się 5-azacytidynę (azacytidine) i 5-aza-2'-deoxycytidynę(decytabine).</p> <p>U chorych na zaawansowane postaci MDS stosuje się również chemioterapię typową dla ostrych białaczek, najczęściej jest to podanie daunorubicyny w dawce 45-60 mg/m² przez 3 dni i arabinozydu cytozyny 100-200 mg/m² przez 7 dni. U chorych starszych (>60 r.ż.) można zastosować w/w cytostatyki w mniejszej dawce.</p> <p><u>Do leczenia wspomagającego kwalifikuje się chorych na MDS, którzy:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> z powodu zaawansowanego wieku lub współistnienia ciężkich schorzeń lub braku dawcy komórek krwiotwórczych, mimo wskazań klinicznych nie zostaną poddani allo HSCT. nie wykazali odpowiedzi na leczenie azacytydyną, nietolerancja leku lub progresja w czasie leczenia. nie wykazali odpowiedzi na inne ww. metody leczenia. <p>Do metod leczenia wspomagającego zalicza się przetoczenia KKCz lub KKP, zależnie od wskazań. Częstość przetoczeń KKCz waha się od 2 j. co kilka miesięcy do 2 j/na tydzień. U chorych z granulopenią nie ma wskazań do profilaktycznego stosowania czynników wzrostu dla granulopoezy. W przypadku zakażenia konieczna jest antybiotykoterapia i polecane jest zastosowanie G-CSF. Długotrwałe przetaczanie KKCz może prowadzić do przeładowania żelazem. Zaleca się wówczas podawanie chelatorów żelaza.</p> <table border="1" data-bbox="683 805 1968 1273"> <thead> <tr> <th data-bbox="683 805 1299 863">Niski i pośredni 1 st. ryzyka</th> <th data-bbox="1299 805 1968 863">Pośredni 2 i wysoki st ryzyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="683 863 1299 1018">1. z towarzyszącą niedokrwistością rHu Epo, darbepoetyna alfa +/- G-CSF</td> <td data-bbox="1299 863 1968 1018">1. SCT (dobry stan, < 60 r.ż.) 2. brak dawcy, starsi: chemioterapia typowa dla AML lub leki demetylujące</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1018 1299 1085">2. granulopenią i zakażenie Antybiotykoterapia+G-CSF</td> <td data-bbox="1299 1018 1968 1085"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1085 1299 1141">3. zespół 5q- Lenalidomid</td> <td data-bbox="1299 1085 1968 1141"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1141 1299 1197">4. Wybrane przypadki-immunosupresja</td> <td data-bbox="1299 1141 1968 1197"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="683 1197 1968 1273">Brak odpowiedzi na leczenie: leczenie wspomagające</td> </tr> </tbody> </table>	Niski i pośredni 1 st. ryzyka	Pośredni 2 i wysoki st ryzyka	1. z towarzyszącą niedokrwistością rHu Epo, darbepoetyna alfa +/- G-CSF	1. SCT (dobry stan, < 60 r.ż.) 2. brak dawcy, starsi: chemioterapia typowa dla AML lub leki demetylujące	2. granulopenią i zakażenie Antybiotykoterapia+G-CSF		3. zespół 5q- Lenalidomid		4. Wybrane przypadki-immunosupresja		Brak odpowiedzi na leczenie: leczenie wspomagające	
Niski i pośredni 1 st. ryzyka	Pośredni 2 i wysoki st ryzyka													
1. z towarzyszącą niedokrwistością rHu Epo, darbepoetyna alfa +/- G-CSF	1. SCT (dobry stan, < 60 r.ż.) 2. brak dawcy, starsi: chemioterapia typowa dla AML lub leki demetylujące													
2. granulopenią i zakażenie Antybiotykoterapia+G-CSF														
3. zespół 5q- Lenalidomid														
4. Wybrane przypadki-immunosupresja														
Brak odpowiedzi na leczenie: leczenie wspomagające														
<p>NCCN 2013 (USA)</p>	<p>Myelodysplastic Syndromes Version 2.2013</p>	<p>Terapia dla pacjentów niskiego ryzyka (IPSS niski, pośredni - 1)</p> <p>Pacjenci z nieprawidłowością chromosomalną del (5q) i objawową niedokrwistością powinni otrzymywać lenalidomid. Jednak należy unikać lenalidomidem u pacjentów z klinicznie istotnym zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi .</p>												

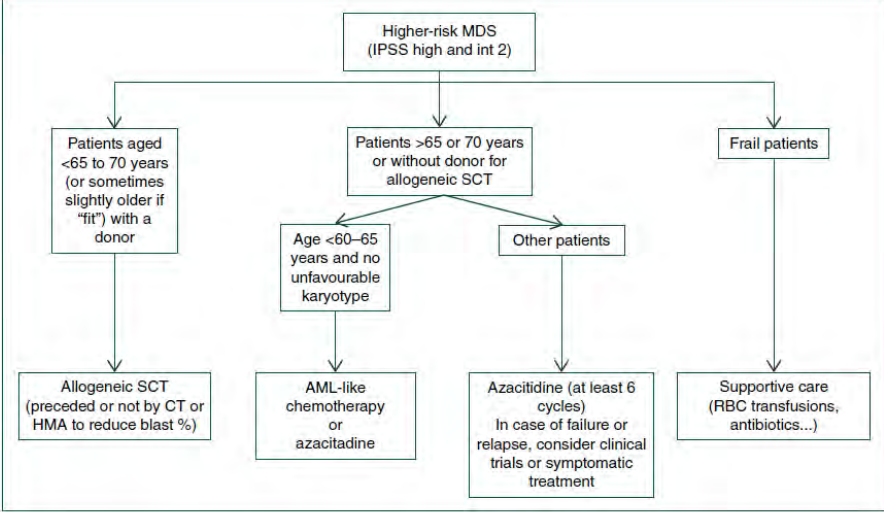
Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
		<p>Pacjenci z poziomami sEPO \leq 500 mU / ml powinni być leczeni rekombinowaną ludzką EPO lub darbepoetyną z lub bez czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). W przypadku braku odpowiedzi należy rozważyć IST (anty- thymoglobulin lub cyklosporyna).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na IST , należy rozważyć AzaC, Decytabina lub lenalidomid.</p> <p>Pacjenci z anemią z poziomem sEPO $>$ 500 mU / ml powinni być poddani ocenie, aby ustalić, czy mają prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST. W przypadku braku odpowiedzi na IST, należy podjąć leczenie z AzaC, decytabiną lub badaniu klinicznym lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.</p> <p>Pacjenci z innymi poważnymi klinicznie cytopeniami (szczególnie ciężka małopłytkowość) - należy rozważyć zastosowanie leczenia AzaC lub decytabiną lub w badaniu klinicznym.</p> <p><u>Terapia dla pacjentów wysokiego ryzyka (IPSS pośredni - 2 , wysoki)</u></p> <p>Dla tych pacjentów, którzy są kandydatami do HSCT, pierwszy wybór dawcy pozostał w oparciu o zgodne HLA rodzeństwo, choć wyniki dla niespokrewnionych dawców z HLA dopasowanym są porównywalne do tych, które uzyskuje się z HLA- dopasowanym rodzeństwem .</p> <p>Intensywna chemioterapia - Dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego, ale nie mają dawcy do HSCT, lub dla tych, w których liczba blastów w szpiku wymaga redukcji. AzaC , decytabinę lub udział w badaniach klinicznych , są również uważane za ważne możliwości leczenia .</p> <p>Leczenie nieintensywne - Dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do terapii intensywnej, należy rozważyć wykorzystanie AzaC , decytabiny lub odpowiedniego badania klinicznego.</p> <p>Ty ko leczenie wspomagające - U pacjentów z progresją, pomimo leczenia i brakiem odpowiedniej terapii przeciwnowotworowej.</p> <p><u>Standard opieki dla objawowych pacjentów</u> - przetaczanie preparatów erytrocytarnych(RBC) przy użyciu produktów Leuko ubogich . Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do HSCT, zaleca się rozważenie transfuzji preparatu CMV ujemnego (jeśli pacjent jest serologicznie CMV ujemny) i napromieniowane produktów do transfuzji.</p>
<p>Warzocha 2010 (Polska)</p>	<p>Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych z szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q)</p>	<p>Zalecenia zgodne z postępowaniem terapeutycznym rekomendowanym przez PTOK i NCCN.</p> <p>W przypadku pacjentów ze złożonym kariotypem i del(5q) można rozpocząć leczenie lenalidomidem, ale ty ko wtedy, gdy występuje u nich nie więcej niż jedna cytopenia obwodowa, a odsetek blastów w szpiku nie przekracza 5%.</p> <p>Zaleca się ściśle monitorowanie hematologiczne pacjentów leczonych lenalidomidem i wdrożenie odpowiedniego leczenia wspomagającego po pojawieniu się neutropenii. U chorych z wywiadem zakrzepowo-zatorowym w trakcie leczenia lenalidomidem zaleca się profilaktykę wtórną z wykorzystaniem drobnocząsteczkowej heparyny. U chorych, u których powikłanie to pojawiło się po raz pierwszy w trakcie leczenia lenalidomidem, profilaktykę przeciwzakrzepową należy utrzymać w ciągu całego okresu terapii. Nie zaleca się podawania kwasu acetylosalicylowego ze względu na częste występowanie małopłytkowości w trakcie leczenia lenalidomidem chorych z MDS del(5q).</p>
<p>European LeukemiaNet 2013 (europejska)</p>		<p>Zaleca się postępowanie wg schematu terapeutycznego w zależności od rokowania pacjenata na podstawie IPSS – źródło: Malcovati 2013</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
		<pre> graph TD A[Low IPSS risk] --> B[Asymptomatic cytopenia] A --> C[Symptomatic anemia] B --> D[Watchful waiting] C --> E["sEpo <500 mU/mL and/or RBC units <2/month"] C --> F[MDS del(5q)] C --> G[RBC transfusion and iron chelation therapy] C --> H["Age <60 years, BM blasts <5%, normal cytogenetics, transfusion-dependency (hypocellular bone marrow)"] E --> I["rHuEpo +/- G-CSF"] F --> J["sEpo ≥500 mU/mL and RBC units ≥2/month"] F --> K["sEpo <500 mU/mL and/or RBC units <2/month"] J --> L["Lenalidomide (within prospective registry)"] K --> M["rHuEpo +/- G-CSF"] H --> N["Immunosuppressive therapy with ATG plus CSA"] </pre> <p>Figure 1. Therapeutic algorithm for adult patients with primary MDS and low IPSS score. BM, bone marrow; sEpo, serum erythropoietin.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
		<pre> graph TD A[Intermediate-1 IPSS risk] --> B["<5% BM blasts, no poor risk cytogenetics, asymptomatic cytopenia"] A --> C[Symptomatic anemia] A --> D["Age up to 65-70, poor risk cytogenetics or persistent blast increase"] B --> E[Watchful-waiting] C --> F[MDS del(5q)] C --> G[RBC transfusion and iron chelation therapy] C --> H["sEpo <500 mU/mL and/or RBC units <2 /month"] C --> I["Age <60 years, BM blasts <5%, normal cytogenetics, transfusion-dependency (hypocellular bone marrow)"] F --> J["sEpo ≥500 mU/mL and RBC units ≥2/month"] F --> K["sEpo <500 mU/mL and/or RBC units <2/month"] H --> L[rHuEpo +/- G-CSF] I --> M[Immunosuppressive therapy with ATG plus CSA] D --> N[Available stem cell donor] J --> O[Lenalidomide (within clinical trial or prospective registry)] K --> L L --> O N --> P[Allo-SCT] </pre> <p>Figure 2. Therapeutic algorithm for adult patients with primary MDS and intermediate-1 IPSS score.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
		<pre> graph TD A[Intermediate-2 or high IPSS risk] --> B[Age ≥65-70 years or poor performance status] A --> C[Age <65-70 years and good performance status] B --> D[Supportive care] B --> E[Azacitidine] C --> F[No suitable stem cell donor] C --> G[Available stem cell donor] F --> H[Poor risk cytogenetics] F --> I[≥10% BM blasts, no poor risk cytogenetics] G --> J[<10% BM blasts] G --> K[≥10% BM blasts] H --> L[Azacitidine] I --> M[AML-like CT OR Azacitidine] J --> N[Allogeneic SCT] K --> O[AML-like CT OR Azacitidine (within clinical trial or prospective registry)] O --> P[Allogeneic SCT] </pre> <p>Figure 3. Therapeutic algorithm for adult patients with primary MDS and intermediate-2 or high IPSS score. CT, chemotherapy.</p>
<p>NCCN 2016 (USA)</p>	<p>Myelodysplastic Syndromes Version 1.2016</p>	<p>Terapia dla pacjentów niższego ryzyka (IPSS niski, pośredni – 1; IPPS-R bardzo niski, niski, pośredni; lub WPSS bardzo niski, niski, pośredni)</p> <p>Pacjenci z nieprawidłowością chromosomalną del(5q) i objawową niedokrwistością powinni otrzymywać lenalidomid. Jednak należy unikać lenalidomidem u pacjentów z klinicznie istotnym zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi .</p> <p>Pacjenci z poziomami sEPO < = 500 mU/ml powinni być leczeni rekombinowaną ludzką EPO</p> <p>Pacjenci bez nieprawidłowości chromosomalnej del(5q) i objawową niedokrwistością klasyfikuje się na podstawie poziomu sEPO:</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z sEPO < = 500 mU/ml powinni być leczeni rekombinowaną ludzką EPO lub darbepoetyną z lub bez czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G- CSF). U nie reagujących należy rozważyć IST (anty- thymoglobulin lub cyklosporyna), jeśli istnieje wysokie prawdopodobieństwo odpowiedzi na takie leczenie. Alternatywnie należy rozważyć AzaC, decytabinę lub lenalidomid. u pacjentów z sEPO > 500 mU/ml i anemią należy rozważyć prawdopodobieństwo odpowiedzi na IST. W przypadku braku odpowiedzi na IST należy podjąć leczenie z AzaC, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych. u pacjentów bez objawów anemii z innymi poważnymi klinicznie cytopeniami (szczególnie ciężka małopłytkowość) lub wysokim poziomem blastów szpiku kostnego należy rozważyć zastosowanie leczenia AzaC lub decytabiną, IST lub udział w badaniu klinicznym. <p><u>Terapia dla pacjentów wyższego ryzyka (IPSS pośredni - 2, wysoki; IPSS-R pośredni, wysoki, bardzo wysoki; WPSS wysoki, bardzo wysoki)</u></p> <p>Leczenie zależy od możliwości stosowania intensywnej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych AHCT intensywna chemioterapia – pacjenci bezdawkcy ale kwalifikujących się do leczenia intensywnego lub ci u których liczba blastów w szpiku wymaga redukcji z zastosowaniem AzaC, decytabiny lub udział w badaniach klinicznych.. <p>Leczenie nieintensywne - u pacjentów, którzy nie są kandydatami do terapii intensywnej, należy rozważyć wykorzystanie AzaC , decytabiny lub odpowiedniego badania klinicznego.</p> <p>Tylko leczenie wspomagające - u pacjentów z progresją, pomimo leczenia i brakiem odpowiedniej terapii przeciwnowotworowej.</p>
<p>NCI, National Cancer Institute, April 2, 2015</p>	<p>Myelodysplastic Syndromes Treatment</p>	<p>Standardowe metody leczenia:</p> <p>Podtrzymujące - szczególnie dla pacjentów z objawową cytopenią lub którzy są w grupie wysokiego ryzyka zakażenia lub krwawienia</p> <ul style="list-style-type: none"> transfuzje są zarezerwowane do leczenia aktywnego krwawienia. pacjentom z liczbą płytek krwi niższą niż 10000/mm oferuje się profilaktyczne transfuzje płytek krwi. w anemii powinna się stosować transfuzje czerwonych krwinek. <p>Czynniki modyfikujące przebieg choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci niższego ryzyka (IPSS niskiego ryzyka, średniego ryzyka 1grupy)- u których nie nastąpiła odpowiedź lub przestali odpowiadać ESAs. Wpływ tej praktyki na przeżycie u chorych niskiego ryzyka nie jest znany. pacjenci wyższego ryzyka, szczególnie azacytydyna(inhibitory metylotransferazy DNA) <ul style="list-style-type: none"> lenalidomid - do leczenia transfuzjozależnych pacjentów niższego ryzyka z del (5q) leczenie immunosupresyjne - Antithymocyte globulin (ATG) inhibitory metylotransferazy DNA – AZA, decytabina chemioterapia zazwyczaj stosowana w ostrej białaczce szpikowej (AML) – u pacjentów z wyższym ryzykiem MDS z nadmiarem blastów. niskie dawki cytarabiny przynoszą korzyści niektórym pacjentom lecz wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem infekcji. <p>Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT).</p>
<p>AHRQ 2014; National Guideline Clearinghouse</p>	<p>Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic</p>	<ol style="list-style-type: none"> terapia żelazem (defferioxamine, deferasirox, deferiprone) czynniki wzrostu: erythroid-stimulating agent (ESA) z/bez czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) terapia immunosupresyjna z globuliną (ATG)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
e	syndromes.	4. lenalidomid 5. allogeniczny przeszczep komórek macierzystych
ESMO 2014 (europejska)	Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	 <p>Figure 2. Treatment algorithm for higher risk myelodysplastic syndromes.</p> <p>Pacjenci IPSS INT-2 oraz pacjenci wyższego ryzyka MDS</p> <p>Leczenie u tych pacjentów powinno zmierzać do zmiany naturalnego przebiegu choroby. w tym alloSCT, HMA i choć teraz rzadziej, chemioterapia (głównie intensywna antracykliny AraC kombinacje); pacjenci niekwalifikujący się do alloSCT: azacytydyna; czynniki hypometylujące: azacytydyna raczej niż decytabina; chemioterapia AML- podobna: (kombinacje cytarabiny z idarubicyna, fludarabina lub topotekanu) ma ograniczone zastosowanie; niskodawkowa chemioterapia - niskie dawki cytarabiny mogą być sposobem leczenia pacjentów z prawidłowym karyotypem, którzy nie są kandydatami do intensywnej chemioterapii lub alloSCT, zwłaszcza w przypadku gdy podanie azacytydyny lub decytabiny nie jest możliwe.</p> <p>Leczenie drugiego rzutu pacjentów, którzy nie reagują na azacytydynę lub są oporni na pierwotne HMA mają bardzo słabe przetrwanie z wyjątkiem pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do alloSCT. Zaleca się udział w badaniu klinicznym. Jeśli pacjent stał się uprawniony do alloSCT, przystąpić do przeszczepu.</p> <p>Przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych to jedyna potencjalnie lecznicza terapia pacjentów wyższego ryzyka MDS.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
		<p>Figure 3. Treatment algorithm for lower risk myelodysplastic syndromes.</p> <p>Pacjenci niższego ryzyka MDS</p> <p>Głównym priorytetem jest zwykle leczenie cytopenii głównie niedokrwistości oraz poprawa jakości życia (QoL). leczenie niedokrwistości często wymaga wielokrotnych transfuzji RBC, co prowadzi do przeciążenia żelazem.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu niedokrwistości:</p> <p><i>pacjenci bez del (5q):</i> leczenie ESAs(rekombinowanym EPO lub darbepoetyna DAR), pozostaje leczeniem pierwszego wyboru</p> <p><i>pacjenci z del (5q):</i> lenalidomid.</p> <p>Leczenie drugiego rzutu:</p> <p><i>pacjenci bez del (5q):</i> pacjenci wymagają długoterminowych RBC transfuzji. stosuje się globuliny anti-tymocyt (ATG), HMAS i LEN.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
<p>British Journal of Haematology, 2014</p>	<p>Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes</p>	<p><i>pacjenci z del (5q):</i> oporność na LEN słabo rokuje. można jednak zastosować podejście z zastosowaniem HMAs oraz jeśli możliwe alloSCT.</p> <p>Terapia żelazem nie może być rutynowo zalecana dla chorych na MDS z nadmiarem żelaza. 1C można rozważyć dla pacjentów z bardzo dobrym rokowaniem, szczególnie z kim oporną niedokrwistością (RA), RA z RARS i del (5q). 2C</p> <p>Desferrioxamina pozostaje terapią z wyboru. Deferazyroks jest zalecany u pacjentów z nietolerancją desferrioxaminy. Deferypron można rozważyć u pacjentów z prawidłową wyjściową liczbą neutrofilii. 2C</p> <p><u>Czynniki wzrostu</u></p> <p>Pacjenci z IPSS niskim i średnim (INT-1) MDS objawową niedokrwistością i którzy spełniają kryteria dla wysokiej lub pośredniej poprawy powinni spróbować terapii Erythroid-Stimulating Agents (ESA). 1B</p> <p>Terapia z ESA powinna zostać proponowana chorym z fenotypami niesyderoblastycznymi.</p> <p>Tym pacjentom powinna być także oferowana terapia czynnym stymulującym kolonie granulocytów (G-CSF).1B</p> <p><u>immunosupresja</u></p> <p>Leczenie immunosupresyjne z antytymocyt globulin (ATG) można zalecić pacjentom z niskie lub INT-1 IPSS MDS, którzy mają zwykle mniej niż 60 lat i mają normalny kariotyp lub trisomie 8. 2C</p> <p><u>Lenalidomid</u></p> <p>Pacjenci z IPSS niskim lub średnim INT-1 MDS z del (5q), objawową niedokrwistością, którzy spełniają kryteria wysokie lub średniego wskaźnika odpowiedzi powinni otrzymać wcześniej leczenie ESA. 1B</p> <p>Dla pacjentów transfuzjozależnych nienadające się do ESA, lub nie odpowiadających / pacjenci z opornością na ESA, którzy mają niskie lub IPSS INT-1 MDS z del (5q), należy rozważyć leczenie lenalidomidem w dawce 10 mg na dobę przez 21 dni powtarzane co 28 dni. 1B.</p> <p>Wybrani chorzy na MDS z del (5q) oraz IPSS Low / INT-1 mogą być kandydatami do przeszczepów allogenicznych komórek macierzystych.</p> <p>Należą do nich pacjenci leczonych lenalidomid, którzy nieosiągną niezależności transfuzji, tracącychodpowiedzi, lub u pacjentów z uzależnieniem od transfuzji nieza nadające się do lenalidomidu. klasa 2B4</p> <p>lenalidomid nie jest obecnie zalecane dla pacjentówz del (5q) oraz poziomem blastów> 5%, nieprawidłowością cytogenetycznych oprócz del(5q), pacjenci z IPSS INT-2/wysokim lub ze znaną mutacją gen TP53. 2B</p> <p><u>Allogeniczny przeszczep w chorobie niskiego ryzyka.</u></p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych - indywidualne rozważenie każdego przypadku. 2C</p> <p>Przetoczenie płytek krwi jest kluczowe w epizodach krwawienia w mielodysplazji. Rutynowe profilaktyczne przetoczenie płytek może mieć znaczenie u pacjentów, ale nie ma dowodów na poparcie ich rutynowego stosowania w stabilnej małopłytkowości (u pacjentów nie poddanych intensywnej chemioterapii), nawet z liczbą płytek krwi<10 9 109 / l (Brytyjski Komitet na rzecz Jakości w Hematologii Transfuzja krwi Task Force, 2003).</p> <p>Krótkoterminowe zastosowanie kwasu traneksamowego jako objawowego środka krwawienia z błony śluzowej może być korzystne, ale należy zachować ostrożność wykazano u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i krwimoczem. Istnieją pewne dowody na stosowanie danazolu u wybranych</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
<p>Nordic MDS Group February 2014</p>	<p>Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia</p>	<p>pacjentów, z punktu widzenia poprawy krótkoterminowej (Wattel et al, 1994; Chan i wsp, 2002).</p> <p>Algorytm leczenia objawowego MDS niskiego ryzyka</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. transfuzji i chelatacja, gdy jest to wskazane. 2. pacjenci z IPSS INT-1 leczenie (transplantacji allogenicznych komórek macierzystych), w szczególności w przypadku dodatkowych czynników ryzyka (zwiększenie szpiku kostnego, potrzeba transfuzji, etc). 3. pacjenci z RZS i RCMD leczenie immunosupresyjne; 4. W przypadku pacjentów z niedokrwistością, należy rozważyć Epo ± G-CSF u pacjentów z wynikiem predykcyjnym 0 lub 1 5. Lenalidomid dla pacjentów z niskim i IPSS INT-1 ryzyka MDS z del (5q), który nie udało się leczenie czynnikiem wzrostu lub nie kwalifikują się, a którzy nie są p53pozytywni 6. Pacjenci z ciężką cytopenią i / lub uzależnieniem od transfuzji po nieudanych innych terapiach - rozważyć zastosowanie leczenia eksperymentalnego w ramach badania klinicznego. <p>Algorytm leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem MDS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. 2. azacytydyna 3. chemioterapii jak w AML; zwłaszcza młodszy pacjenci z dobrym rokowaniem odpowiedzi 4. niskodawkowa chemioterapia 5. leczenie wspomagające lub leczenie eksperymentalne w badaniu klinicznym. <p>Algorytm do leczenia pacjentów z CMML</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. allogeniczny SCT zarówno w CMML 1 i CMML 2. 2. Pacjenci z CMML 2 (10-29% blastów szpiku) i mniej niż 13 x 10⁹ / L w leukocytach: azacytydyna 3. Pacjenci z CMML 2 (10-29% blastów szpiku) oraz więcej niż 13 x 10⁹ / L w leukocytach: u wybranych pacjentów, którzy nie mają bardzo podwyższoną liczbę leukocytów może być azacytydyna. Alternatywnie hydroksymocznik lub AML-like chemioterapia 4. Pacjenci z CMML 1 (5-9% blastów szpiku kostnego) i mniej niż 13 x 10⁹ / L w leukocytach: obserwacja. Można leczyć Epo, zgodnie z zaleceniami dla drugiej grupy niskiego ryzyka MDS 5. Pacjenci z CMML 1 (5-9% blastów szpiku kostnego) i więcej niż 13 x 10⁹ / L, w leukocyty: Hydroxyurea jeśli objawowe, Epo jeśli niedokrwistość.

Tabela 14. Rekomendacje kliniczne - ITP

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
<p>Provan 2010</p>	<p>International consensus report on the investigation and management of primary immune</p>	<p>Przegląd literatury dostępnej w zbiorach PUBMED przy użyciu zdefiniowanych</p>	<p><u>Pierwsza linia (wstępne leczenie nowo rozpoznanej ITP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-D • Kortykosteroidy: deksametazon, metyloprednisolon, prednis(ol)on

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
	thrombocytopenia	kwerend i słownika MeSH	<ul style="list-style-type: none"> • IVIg <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatiopryna • Cyklosporyna A • Cyklofosfamid • <u>Danazol</u> • Dapson • Mykofenolat mofetylu • Rytuksymab • Splenektomia • Agonista receptora TPO • Alkaloidy vinca <p><u>Leczenie pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszo- i drugoliniowej:</u></p> <p>Kategoria A: opcje terapeutyczne z wystarczającą ilością danych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonista receptora TPO <p>Kategoria B: opcje terapeutyczne z minimalną ilością danych, rozważane jako potencjalnie toksyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Campath-1H • Kombinacja terapii pierwszo- i drugoliniowej • Kombinacja chemioterapii (cyklofosfamid, prednisone, winkrystyna, azatiopryna/etopozyd) • HSCT
American Society of Hematology, ASH 2011	The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia	Kompleksowy przegląd literatury i przedstawienie dowodów wg klas GRADE	<p><u>ITP u dzieci</u></p> <p>1) Leczenie nowozdiagnozowanej ITP u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci bez krwawienia lub z krwawieniem łagodnym (zdefiniowane jako przejawy skórne, takie jak siniaki i wybroczyny) zalecana jest sama obserwacja niezależnie od liczby płytek krwi (klasa 1B). • Jako leczenie pierwszego rzutu u dzieci wymagających leczenia, mogą być stosowane pojedyncza dawka IVIG (0,8-1 g / kg) lub krótki kurs kortykosteroidów (klasa 1B).

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
			<ul style="list-style-type: none"> • IVIG mogą być stosowane, jeżeli pożądanym jest bardziej gwałtowny wzrost liczby płytek krwi (klasa 1B). • Terapia anty-D nie jest zalecana u dzieci, u których z stężenie hemoglobiny spadło z powodu krwawienia, lub z objawami autoimmunologicznej hemolizy (klasa 1C). • Sugeruje się, aby pojedyncze dawki anty-D stosowane były jako leczenie pierwszego rzutu u wymagających leczenia Rh-dodatnich dzieci niepoddanych splenektomii (klasa 2B). <p>2) Dzieci nieodpowiadające na leczenie – leczenie drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się rozważenie rytuksymabu dla dzieci i młodzieży z ITP, które mają znaczące trwające krwawienia pomimo leczenia IVIg, anty-D, lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów (klasa 2C). • Rytuksymab można również rozważyć jako alternatywę do splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u pacjentów, którzy nie reagują korzystnie na splenektomię (klasa 2C). • Wysokie dawki deksametazonu mogą być rozważane dla dzieci i młodzieży z ITP, które znaczące trwające krwawienia pomimo leczenia IVIg, anty-D, lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów (klasa 2C). • Wysoka dawka deksametazonu może być również traktowana jako alternatywa dla splenektomii u dzieci i młodzieży, z przewlekłą ITP lub u pacjentów, którzy nie reagują korzystnie na splenektomię (klasa 2C). <p>3) Splenektomia w przewlekłej ITP lub trwałej ITP odpornej na wstępne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Splenektomia zalecana jest u dzieci i młodzieży z ITP przewlekłą lub trwałą, które mają znaczne lub uporczywe krwawienia i nie wykazują odpowiedzi lub wykazują nietolerancję innych terapii, takich jak kortykosteroidy, immunoglobuliny i anty-D, i / lub w konieczności poprawy jakości życia (klasa 1B). • Sugeruje się, aby splenektomia lub inne interwencje z potencjalnie poważnymi komplikacjami były opóźnione o co najmniej 12 miesięcy, chyba że towarzyszy im ciężka choroba określona przez Międzynarodową Grupę Roboczą jako niereagująca na inne środki lub inne uwarunkowania jakości życia (klasa 2C). <p>4) Leczenie ITP powiązanej z MMR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się aby nieimmunizowane dzieci z ITP w historii otrzymały ustaloną pierwszą szczepionkę MMR (klasa 1B). • Miana szczepionki mogą być sprawdzane u dzieci z ITP zarówno związaną jak i nie związaną z pierwszą dawką szczepionki MMR. Jeśli dziecko posiada pełną odporność (90%-95% dzieci), nie należy dalej szczepić MMR. Jeżeli dziecko nie posiada odpowiedniej odporności, to dziecko powinno być ponownie zaszczepione szczepionką MMR w zalecanym wieku (klasa 1B). <p><u>ITP u dorosłych</u></p> <p>5) Leczenie nowozdiagnozowanej ITP u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugerowane jest wdrożenie leczenia u nowozdiagnozowanych pacjentów z poziomem płytek < 30 x 10⁹/L (klasa 2C).

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
			<ul style="list-style-type: none"> • Jako leczenie pierwszego rzutu preferowane są dłuższe cykle kortykosteroidów nad krótszymi seriami kortykosteroidów lub IVIG (klasa 2B). • IVIg można stosować z kortykosteroidami, gdy wymagany jest bardziej gwałtowny wzrost liczby płytek krwi (klasa 2B). • Terapia IVIg lub anti-D (u odpowiednich pacjentów) jest stosowana do leczenia pierwszego rzutu gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane (klasa 2C). • Jeśli IVIg są stosowane, powinny być podawane początkowo w postaci jednorazowej dawki 1 g / kg. Dawka ta może być powtarzana w razie potrzeby (klasa 2B). <p>6) Leczenie pacjentów nie wykazujących odpowiedzi lub z nawrotem po wstępnej terapii GKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się splenektomię u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami (klasa 1B). • Agoniści receptora TPO zaleca się dla pacjentów z ryzykiem krwawienia w nawrocie, po splenektomii lub którzy mają przeciwwskazania do splenektomii i u których nie powiodła się co najmniej jedna inna metoda terapii (klasa 1B). • Sugeruje się rozważenie agonistów receptora TPO u chorych z ryzykiem krwawienia, u których nie powiodła się jedna linia leczenia (kortykosteroidy lub IVIG) i którzy nie zostali poddani splenektomii (klasa 2C). • Rytuksymab można rozważyć u chorych z ryzykiem krwawienia, u których nie powiodła się jedna linia leczenia (kortykosteroidy lub IVIG) (klasa 2C). • Dla medycznie odpowiednich pacjentów, zarówno techniki laparoskopowe i otwarte splenektomii wykazują podobną skuteczność (klasa 1C). <p>7) Leczenie ITP u dorosłych po splenektomii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie rekomenduje się dalszego leczenia u bezobjawowych pacjentów po splenektomii, którzy mają płytki krwi na poziomie $> 30 \times 10^9/L$ (klasa 1C). <p>8) Leczenie ITP w ciąży</p> <ul style="list-style-type: none"> • U ciężarnych pacjentek wymagających leczenia zaleca się kortykosteroidy lub IVIG (klasa 1C). • Dla kobiet w ciąży z ITP, rodzaj porodu powinien być oparty na wskazaniach położniczych (klasa 2C). <p>9) Leczenie specyficznych form wtórnej ITP - związana z zakażeniem HCV</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z wtórną ITP z powodu zakażenia HCV, leczenie przeciwwirusowe należy rozważyć w przypadku braku przeciwwskazań (klasa 2C). Jednakże, należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi ze względu na ryzyko pogorszenia małopłytkowości związane z interferonem. • Jeśli leczenie ITP jest wymagane, początkowe leczenie powinny stanowić IVIG (grade 2C). <p>10) Leczenie specyficznych form wtórnej ITP - związana z zakażeniem HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z wtórnym ITP z powodu HIV, leczenie przeciwwirusowe należy rozważyć przed innymi

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
			<p>terapiami, chyba że pacjent nie ma klinicznych istotnych powikłań krwotocznych (klasa 1A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli leczenie ITP jest wymagane, początkowe leczenie powinno składać się z kortykosteroidów, IVIG, lub anty-D (klasa 2C) i splenektomii preferowanej w stosunku do innych terapii u objawowych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na kortykosteroidy, immunoglobuliny lub anty-D (klasa 2C). <p>11) Leczenie specyficznych form wtórnej ITP - związana z zakażeniem <i>H. pylori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eradykacja powinna być stosowana u pacjentów, którzy wykazują zakażenie <i>H. pylori</i> (w oparciu o testy oddechowe, badania antygenów kału lub biopsji endoskopowej) (klasa 1B).
<p>International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2012</p>	<p>Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults</p>	<p>b.d.</p>	<p><u>Leczenie ITP</u></p> <p>Terapia pierwszego rzutu: kortykosteroidy, z dodatkiem dożylniej immunoglobuliny G (IVIG) lub przeciwciał anty-Rh (D)</p> <p>Terapia drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Predniz(ol)on 0.5–2 mg/ kg / d x 2–4 tygodnie a następnie stopniowo zmniejszany • Metylprednizolon 30 mg kg / d x 7 dni • Deksametazon 40 mg day)1 przez 4 dni każdy 2–4 tydzień w 1–4 cyklach • IVIG 0.4 g / kg / d x 5 dni lub 1 g kg / d x 1–2 dni • Anti-Rh(D) 50–75 µ / kg • Splenektomia • Rytuksymab 375 mg /m2 tygodniowo x 4 tygodnie (niższa dawka może być skuteczna) • Eltrombopag 12.5–75 mg PO dziennie • Romiplostim 1–10 µg /kg podskórnie tygodniowo <p>Terapia trzeciego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatiopryna 1–2 mg/ kg / d (maximum 150 mg dziennie) • Cyklosporyna 5 mg / kg / d x 6 dni, potem 2.5–3 mg kg/ d (zwiększana do uzyskania stężenia we krwi of 100–200 ng/mL)1) • Cyklofosfamid 1–2 mg kg /d PO lub 0.3–1 g m2 i.v. co 2–4 tygodnie w 1–3 dawkach • <u>Danazol 200 mg 2–4 razy dziennie</u> • Dapson 75–100 mg dziennie • mykofenolan mofetylu 1000 mg dwa razy dziennie • winkrystyna 1–2 mg i.v. tygodniowo (całkowita dawka 6 mg)
<p>International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2006</p>	<p>Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura</p>	<p>Przegląd dowodów naukowych w języku angielskim od 1966 do 2003</p>	<p><u>Leczenie wstępne ITP:</u> kortykosteroidy, splenektomia</p> <p><u>Leczenie odpornej ITP:</u> splenektomia, azatiopryna, winkrystyna/winblastyna, cyklofosfamid, wysokie dawki cyklofosfamidu z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, deksametazon</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych wskazań
		roku	
<p>American Society of Hematology Hematology 2013</p>	<p>Current management of immune thrombocytopenia</p>		<p><u>Terapia pierwszego rzutu w ITP.</u></p> <p>tradycyjne do leków pierwszego rzutu należą: kortykosteroidy, IVIg i immunoglobuliny anty-D (anty-D). Kortykosteroidy: dorośli: prednizon 1-2 mg / kg / d przez 4 tygodnie; dzieci: brak standardowego schematu, ale krótsze kursy IVIG0: 8-1 g/kg/dzień przez 1-2 d Anty-D: 50-75 mg/kg w jednej dawce</p> <p>Leczenie dorosłych prednizonem jest zarezerwowane dla pacjentów ze znaczną trombocytopenią.</p> <p>Pulsacyjne dawki deksametazonu mogą wywołać trwałą remisję u 50% do 75% pacjentów.</p> <p>IVIg i anty-D są zarezerwowane dla pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do kortykosteroidów lub wymagają szybszej terapii.</p> <p><u>Terapia drugiego rzutu:</u> sposoby leczenia obejmują splenektomię, rytuksymab i agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RAs).</p> <p><u>Splenektomia:</u></p> <p>Zalecana dla dzieci ze znacznym lub uporczywym krwawieniem i brak odpowiedzi lub nietolerancją na inne terapie, takie jak kortykosteroidy IVIg i anty-D, i / lub u dzieci z pilną potrzebą poprawy HRQoL.</p> <p>Zalecana dla dorosłych, którzy nie tolerują terapii kortykosteroidami.</p> <p><u>Rytuksymab</u></p> <p>dla dzieci z ITP, którzy mają krwawienie ciągłe i / lub mają potrzebę poprawy HRQoL pomimo konwencjonalnego leczenia.</p> <p>Może być również rozpatrywany jako alternatywa dla splenektomii u dzieci z przewlekłą ITP lub terapii u tych, którym nie powiodła się splenektomia.</p> <p>Może być rozpatrywany do stosowania dla dorosłych z ryzykiem krwawienia, którym nie powiodła się linia leczenia z kortykosteroidami, IVIg lub splenektomią</p> <p><u>Agonisci receptora trombopoetyny</u></p> <p>Badania są w toku i nie ma zaleceń dla dzieci.</p> <p>Zalecany dla osób dorosłych z ryzykiem krwawienia, którzy mają nawroty po splenektomii, lub którzy mają przeciwwskazania do splenektomii i którym nie powiodła się terapia co najmniej jedną inną metodą .</p> <p>mogą również być rozważane dla dorosłych z ryzykiem krwawienia którym nie powiodła się jednej linii terapii, taka jak kortykosteroidy lub IVIg i którzy nie byli poddani splenektomii.</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 27-28 kwietnia 2016 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania danazolu we wskazaniach małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 15. Rekomendacje kliniczne – podsumowanie

	Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi	
MDS	Polska	PTHiT	2010	negatywna	Żadna z rekomendacji nie wymienia danazolu	
		PUO	2011	negatywna		
		Warzocha	2010	negatywna		
	Stany Zjednoczone	NCCN	2013	negatywna		
	Europa	ESMO	2010	negatywna		
		LeukemiaNet	2013	negatywna		
	Wielka Brytania	MCCN	2010	negatywna		
	Stany Zjednoczone	NCCN	2016	negatywna		Żadna nie wymienia danazolu
		NCI	2015	negatywna		
		AHRQ	2014	negatywna		
Europa	ESMO	2014	negatywna			
Wielka Brytania	BJH	2014	pozytywna	Istnieją pewne dowody na stosowanie danazolu u wybranych pacjentów, z punktu widzenia poprawy krótkoterminowej (Wattel et al, 1994; Chan i wsp, 2002).		
Kraje Nordyckie	NMDS	2014	negatywna	Nie wymienia danazolu		
ITP	USA	ASH	2011	negatywna	Nie wymienia danazolu	
	międzynarodowa	Provan	2010	pozytywna	2 linia leczenia	
	międzynarodowa	ISTH	2012	pozytywna	3 linia leczenia	
	międzynarodowa	ISTH	2006	negatywna	Nie wymienia danazolu	
	USA	ASH	2013	negatywna	nie wymienia danazolu	

Odnaleziono łącznie 18 rekomendacji klinicznych, 5 dla jednej z postaci małopłytkowości autoimmunizacyjnej tj. samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP) oraz 13 dla zespołów mielodysplastycznych (MDS).

British Journal of Haematology, 2014 w Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes w jednym zdaniu wspomina o danazolu w MDS odwołując się do publikacji z 2002 roku: Istnieją pewne dowody na stosowanie danazolu u wybranych pacjentów, z punktu widzenia poprawy krótkoterminowej (Wattel et al, 1994; Chan i wsp, 2002).

W przypadku ITP trzy rekomendacje wymieniają danazol jako opcję terapeutyczną w 2 lub 3 linii leczenia (Provan 2010, ISTH 2012).

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

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W niniejszym podrozdziale przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania preparatów leczniczych zawierających danazol, których źródłem jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.

Aktualnie na wykazie leków refundowanych znajduje się 1 lek zawierający substancję czynną danazol - Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 100 szt. w opakowaniu, kod EAN: 5909990925339.

Dane dla ww. leku przedstawiono w tabelach poniżej w odniesieniu do dostępnych prezentacji, aktualnych cen oraz zakresu wskazań objętych refundacją, zarówno rejestracyjnych jak i pozarejestacyjnych.

Wskazania pozarejestacyjne, których dotyczy niniejsze opracowanie, zostały objęte refundacją z dniem 1.07.2014 r., z okresem obowiązywania decyzji równym 2 lata.

Tabela 16. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 25 kwietnia 2016 r. dla substancji czynnej danazol (Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 100 szt. w opakowaniu, kod EAN: 5909990925339)

Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol
Zakres wskazań objętych refundacją	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	<ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie • zespół mielodysplastyczny

Tabela 17 Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 25 kwietnia 2016 r. dla substancji czynnej danazol (Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 100 szt. w opakowaniu, kod EAN: 5909990925339)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (w PLN)	Cena hurtowa brutto (w PLN)	Cena detaliczna (w PLN)	Wysokość limitu finansowania (w PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (w PLN)
Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	5909990925339	96,12	100,93	114,48	114,48	3,56

Poza ww. produktem w Polsce dostępny jest również Danazol Jelfa tabletki 200 mg 100 tabl., kod EAN: 5909990282517, jednak nie jest on refundowany zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ. Cena za opakowanie tego produktu wynosi 120,76 PLN zgodnie z danymi portalu Medycyna Praktyczna (<http://bazalekow.mp.pl/lek/30041,Danazol-Jelfa-tabletki>, data odczytu 4.05.2016 r.).

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Należy zauważyć, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie dysponuje informacjami w zakresie finansowania produktów leczniczych we wskazaniach pozarejestacyjnych.

W związku z powyższym i wobec braku danych dot. dawkowania leku w ocenianych wskazaniach off-label nie było możliwe oszacowanie wpływu kontynuacji finansowania danazolu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Wobec powyższego poniżej przedstawiono całkowite wydatki na finansowanie danazolu ze środków publicznych w Polsce (we wskazaniach zarejestrowanych oraz off-label), na podstawie informacji przedstawionych w komunikatach Narodowego Funduszu Zdrowia o kwotach refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach.

Zgodnie ze wspomnianymi powyżej danymi, wydatki na refundację leków zawierających danazol maleją rok do roku - w 2011 r. przekraczały 1 mln PLN, w latach 2012-2014 oscylowały w granicach 0,5 mln PLN, zaś w 2015 r. osiągnęły najniższy poziom blisko 0,3 mln PLN.

Z uwagi na spadkowy trend w stosowaniu, wydaje się mało prawdopodobne, aby kontynuacja refundacji ocenianego leku spowodowała wzrost wydatków płatnika publicznego.

Jednak w przypadku zaprzestania refundacji danazolu w tych wskazaniach znacząco zmienią się koszty jednostkowe po stronie pacjenta, który w miejsce ryczałtu (aktualnie na poziomie 3,56 PLN za op.) będzie zmuszony pokryć cały koszt, tj. 114,48 PLN za opakowanie.

Tabela 18. Liczba opakowań i wartość refundacji danazolu w latach 2011-2015 na podstawie komunikatów DGL NFZ*

Produkt leczniczy	EAN	2011		2012		2013		2014		2015	
		Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 1 poj.po 100 szt	5909990925339	1 516,60	184 562,13	2 126,00	255 635,32	2 329,00	277 648,50	2 414,00	270 671,71	2 436,00	273 139,68
Danazol Polfarmex; tabl.,0,2 g, 100 tabl. (fiolka)	5909990925315	1 708,90	207 920,01	6,00	712,62	3,00	361,43	2,00	224,20	0,00	0,00
Danazol Polfarmex; tabl.,0,2 g, 100 tabl. (10 blistrów x 10)	5909990925322	145,00	17 632,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Danazol Jelfa, tabl., 200 mg, 100 tabl.	5909990282517	5 707,50	694 682,83	1 951,80	234 648,47	2 401,00	286 116,79	2 146,00	240 636,36	0,00	0,00
Danol-Danazol, kaps. 100mg	5909990164516	6,00	738,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
SUMA**		9 078,00	1 104 797,54	4 083,80	490 996,41	4 733,00	564 126,72	4 562,00	511 532,27	2 436,00	273 139,68
Średnia cena za opakowanie [PLN]**		121,70		120,23		119,19		112,13		112,13	

*Komunikaty DGL NFZ z dnia: 23.03.2016r., 26.03.2015r. z późn. korektą, 26.03.2014r., 27.03.2013r., 15.03.2012r.

**z wyłączeniem Danol-Danazol, dla którego nie odnaleziono informacji o zawartości opakowania; uwzględniając wyłącznie wydatki NFZ

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej – ITP.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Przeszukano bazy Medline (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania baz wykonano 20 kwietnia 2016 r. Zostały zastosowane słowa kluczowe dotyczące substancji czynnej oraz wskazania. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do raportu.

Populacja: pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi lub małopłytkowością autoimmunizacyjną oporną na leczenie

Interwencja: danazol

Komparator: brak ograniczeń

Punkty końcowe: brak ograniczeń

Typ badań: badania kliniczne, przeglądy systematyczne, serie przypadków (min. 10 pacjentów);

Inne: publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim

W przypadku braku badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawione zostały wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych.

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie www.clinicaltrials.gov oraz <http://www.controlled-trials.com> (data dostępu 27.04.2016 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dotyczących wnioskowanych wskazań. W wyniku czego odnaleziono:

- Safety Study of Danazol With Plasma Exchange and Steroids for the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) – badanie drugiej fazy mające na celu ocenę wpływu danazolu (podawany razem z kortykosteroidami oraz wymianą osocza) na ilość przeprowadzonych wymian osocza w celu kontroli TTP. Status badania został oznaczony jako Rekrutowanie;
- Therapeutic Efficacy and Mechanism Study of Retinoid Acid on Immune Thrombocytopenia Patients – badanie obejmuje interwencje: kwas retinoidowy (interwencja badana) oraz danazol (komparator) i jest prowadzone w jednym ośrodku akademickim w Pekinie (Chiny). Status badania został oznaczony jako Nieznany ze względu na brak aktualizacji (ostatnia podana aktualizacja to sierpień 2012 r.);
- Efficacy of Helicobacter Pylori Eradication, Anti-D and Danazol Combination in Steroid Dependant or Refractory Immune Thrombocytopenia (ITP) – badanie mające na celu określenie skuteczności eradykacji *H.pylori* oraz stosowania Anti-D wraz z danazolem w leczeniu steroidozależnej lub odpornej ITP. Status badania został oznaczony jako Nieznany ze względu na brak aktualizacji (ostatnia podana aktualizacja to lipiec 2010 r.);

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. MDS

Chan 2002

Jest to badanie retrospektywne jednoośrodkowe mające na celu ocenę w oparciu o system IPSS odpowiedzi pacjentów z małopłytkowością związaną z MDS na terapię danazolem.

Od lutego 1995 roku do kwietnia 2001 r. zakwalifikowano do terapii danazolem 33 pacjentów (20 mężczyzn i 13 kobiet) z MDS. Średnia wieku wynosiła 68 lat (zakres 42-93 lat). W zakresie podtypów MDS wg klasyfikacji FAB było to: 10 z niedokrwistością oporną na leczenie (RA), 14 z

niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB), 5 z niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów w okresie transformacji (RAEBT), a 4 z przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML). Nie było pacjentów z oporną niedokrwistością z syderoblastów pierścieniowatych (RAR). Dystrybucja przez IPSS stanowiła: 10 osób z wynikiem pośrednim-1 (0,5-1), 12 z pośrednim-2 (1,5-2) i 11 z wysoką oceną ryzyka (2,5-3). 14 pacjentów nie miało zmian cytogenetycznych, a 19 pacjentów prezentowało zaburzenia chromosomów 5, 6, 7, 8, 18 lub 20. Średni czas od momentu rozpoznania do momentu rozpoczęcia podawania danazolu wynosił 6 miesięcy (zakres 0-34 miesięcy). Średnia liczba płytek przed leczeniem wynosiła $42 \times 10^9 / L$ (w zakresie od $7 \times 10^9 / L$ do $97 \times 10^9 / L$).

Danazol, 200 mg, podawano doustnie trzy razy dziennie u 23 pacjentów, dwa razy dziennie u 8 pacjentów, a raz dziennie u 2 pacjentów. Pacjentów utrzymywano na danazolu, aż do wystąpienia: braku odpowiedzi płytek krwi, transformacji do AML, przeszczepu szpiku kostnego lub śmierci.

Pacjentów obserwowano przez średnio 21 miesięcy (zakres 2-77 miesięcy). Odpowiedź na leczenie została określona jako dowolny wzrost liczby płytek krwi powyżej wartości początkowej przed leczeniem, który utrzymuje się ponad 2 miesiące.

Wyniki badania prezentuje poniższa tabela, wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 19 Wyniki badania Chan 2002

Klasyfikacja	Odpowiedź płytkowa			
	6 tygodni		12 tygodni	
	wzrost liczby płytek	>50% wzrost liczby płytek	wzrost liczby płytek	>50% wzrost liczby płytek
wg FAB				
RA	10/10	3/10	7/10	5/10
RAEB	11/14	6/14	9/13	6/13
RAEBT	1/5	0/5	2/3	0/3
CMML	3/4	3/4	3/3	3/3
wg IPSS				
Niski 0	0	0	0	0
Pośredni 1(0,5-1)	9/10	4/10	8/10	6/10
Pośredni 2(1,5-2)	10/12	4/12	5/10	4/10
Wysoki (2,5-3)	5/11	4/11	7/9	4/9
OGÓŁEM	25/33	12/33	21/29	14/29

W badaniu wykazano statystycznie istotną odpowiedź w całej populacji badanej pod kątem wzrostu liczby płytek w okresie 6 tyg. i 12 tyg. obserwacji. Pacjenci z najwyższym wynikiem IPSS i jednocześnie najgorszym rokowaniem wykazali statystycznie istotny wzrost liczby płytek w okresie 12 tygodni. Ponadto, pacjenci w najgłębszym stadium małopłytkowości skorzystali najbardziej z terapii danazolem.

Średni czas leczenia dla wszystkich pacjentów wynosił 10 miesięcy (zakres 2-68 miesięcy). Terapia danazolem została przerwana z następujących powodów: 16 pacjentów rozwinęło AML, 4 pacjentów poddano przeszczepowi szpiku kostnego, a 5 pacjentów zmarło. Trzech pacjentów utracono z obserwacji. Skutki uboczne były rzadko obserwowane. Zaniechana terapii danazolem ze względu na skutki uboczne nie zastosowano u żadnego pacjenta. Jeden pacjent miał łagodne bóle głowy, nudności, przyrost masy ciała w trakcie przyjmowania danazolu, ale nie przerywał leczenia. W czasie analizy 6 pacjentów pozostało wolnych od progresji do białaczki. 16 z 33 pacjentów (48%) wykazało progresję do AML, zaś 8 z nich zmarło w wyniku komplikacji związanych z AML. Siedmiu pacjentów zmarło z innych przyczyn a 4 pacjentów utracono do follow-up.

Dodatkowo w dyskusji badania dokonano przeglądu wcześniejszych publikacji oceniających skuteczność danazolu u pacjentów z MDS, które prezentują mieszane wyniki.

Tabela 20 Wyniki leczenia danazolem pacjentów z MDS w poszczególnych badaniach – źródło: Chan 2002, brak dostępu do publikacji pełnotekstowych

Badanie	Liczba pacjentów	Wyściowa liczba płytek	Dawkowanie danazolu	Odpowiedź	Odp. na leczenie wg FAB
Cines 1985	3	13–38 × 10 ³ /mm ³	600mg qd × 3 m-ce	3/3 - więcej niż podwoiła się liczba płytek krwi	3 RA
Kornberg 1986	7	14–132 × 10 ³ /mm ³	600mg qd × 3 m-ce	1/7 - znormalizowana liczba płytek	1 RA
Buzaid 1987	20	47–68 × 10 ⁹ /l	200mg qid × 4 tyg.	3/20 - zwiększenie liczby płytek krwi o > 50%	3 RARS
Marini 1988	8	40–110 × 10 ⁹ /l	600mg qd × 12 tyg.	5/8 - zwiększenie liczby płytek krwi o > 50%	2 RARS, 2 CMML, 1 RAEB
Stadtmurer 1991	22	b.d.	600–800mg qd × do 12 m-cy	8/22 - zwiększona liczba płytek krwi przez co najmniej 25 × 10 ⁹ / l	4 RA, 3 RAEB, 1 RAEBT
Selleri 1991	15	b.d.	400–800mg qd × 3 m-ce	Brak odpowiedzi u wszystkich 15 pacjentów	b.d.
Wattel 1994	20	12–48 × 10 ⁹ /l	600mg qd × 3 m-ce	7/13 - zwiększona liczba płytek krwi o > 50%	5 RA, 2 RAEB 1 CMML
Chabannon 1994	76	142 g/l*	200mg tid × 3 m-ce	Brak odpowiedzi po 3 miesiącach	brak
Herbar 1996	26	5–69 × 10 ⁹ /l	600mg qd × 2 m-ce	9/26 - wzrosła liczba płytek krwi przez co najmniej 30 × 10 ⁹ / l	b.d.

Wcześniejsze badania z małymi rozmiarami prób dotyczyły jedynie pacjentów z MDS niskiego ryzyka, tj. RZS lub RARS. W innych badaniach (Cines 1985, Kornberg 1986) rozpoczynano terapię danazolem u pacjentów z liczbą płytek krwi do 110 × 10⁹ / l, czyli w grupie, w której mniej prawdopodobne jest aby wykazała korzyści z dalszego wzrostu liczby płytek krwi. Jedno z badań (Seleri 1991) nie wykazało ani jednego pacjenta odpowiadającego na leczenie, gdy odpowiedź zdefiniowano jako normalizację liczby płytek krwi. Niektóre badania (Wattel 1994, Herbar 1996) wykluczały pacjentów z MDS z liczbą blastów w szpiku kostnym większą niż 10%, przy czym jest to grupa pacjentów najczęściej przedstawiająca objawy małopłytkowości i zmniejszenie przeżycia. Badanie Chabannon 1994, w którym uwzględniono największą liczbę pacjentów (N=76) przedstawiono oddzielnie.

Viniou 2002

Badanie prezentuje wyniki terapii danazolem u 17 pacjentów z MDS i małopłytkowością. Populacja badana obejmowała 10 mężczyzn i 7 pacjentek, z medianą wieku 69 lat (zakres 37-88 lat). Kryteria kwalifikacji obejmowały: rozpoznane de novo MDS, liczba płytek krwi <80 × 10⁹ / l oraz brak znaczącej choroby narządów. Według kryteriów FAB, 10 pacjentów zostało sklasyfikowanych jako mających oporną niedokrwistość (RA), 1 RA z syderoblastów pierścieniowatych (RAR), 3 RA z nadmiarem blastów (RAEB, 2 z blastów szpiku <10%) i 3 przewlekłą białaczkę mielomonocytową (CMML). Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 11 miesięcy (zakres: 2-82 mies.).

Dawkę odpowiednią dla próby klinicznej zdefiniowano jako dawkę dzienną 600 mg podawaną doustnie w 3 podzielonych dawkach. Protokół leczenia obejmował początkową dawkę 100 mg danazolu danych pierwszego dnia, po czym dawkę 100 mg dodawano codziennie aż do docelowej dziennej dawki 600 mg, którą na ogół osiągnięto pod koniec pierwszego tygodnia terapii.

Ocenę pacjentów przeprowadzono po 12 tygodniach leczenia danazolem. 50% wzrost wartości początkowej liczby płytek krwi określono jako odpowiedź na leczenie. Kryteria usunięcia z badania

obejmowały: brak odpowiedzi na leczenie, toksyczność lub odmowa dalszego leczenia. Uczestnicy badania otrzymywać danazol nieprzerwanie do nawrotu choroby (rozwój ciężkiej trombocytopenii) lub progresji choroby.

Przeciwciała płytek krwi wykryto u 12/17 chorych na MDS (70,6%). Siedmiu pacjentów (41,1%) wykazało odpowiedź na leczenie i uzyskało znaczący wzrost liczby płytek (od wartości średniej $40 \times 10^9 / l$ do $122 \times 10^9 / l$). Trzech z 7 pacjentów z odpowiedzią osiągnęło poziom prawidłowej liczby płytek krwi, 2 z nich miało początkowe liczby płytek krwi poniżej $20 \times 10^9 / l$. Trzech z 5 pacjentów z nieprawidłowym kariotypem i 4/12 z brakiem defektów cytogenetycznych odpowiedziało na leczenie. Przeciwciała płytek krwi wykryto u 5/7 uczestników. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 11 miesięcy (zakres: 1,5-72). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy nasileniem trombocytopenii i odpowiedzią na leczenie danazolem. Żadnego pacjenta wyłączono z badania z powodu skutków ubocznych danazolu.

Letendre 1995

Prospektywne badanie 46 chorych (32 mężczyzn i 14 kobiet; mediana wieku 70 lat) z MDS sklasyfikowanych jako niedokrwistość oporna na leczenie (N=20), oporna cytopenia (N=7) lub niedokrwistość oporna na leczenie z syderoblastów pierścieniowatych (N=19).

Pacjentów leczono wg jednego z trzech schematów leczenia:

1. niskie dawki kwasu 13-cis-retinowego (80 mg na dobę przez 6 miesięcy);
2. wysokie dawki kwasu 13-cis-retinowego (200 mg doustnie na dobę przez 3 miesiące);
3. danazol (400 mg dwa razy na dobę doustnie, codziennie przez 3 miesiące).

Możliwe było przesunięcie pacjentów między grupami (cross-over) w przypadku braku odpowiedzi lub progresji.

Stosując ściśle określone kryteria odpowiedzi na leczenie, dotyczące poprawy parametrów krwi (poziom hemoglobiny, płytek krwi, ANC) określono, że dowody kliniczne na skuteczność zarówno 13-CRA jak i danazolu są niewielkie. Spośród 15 pacjentów leczonych danazolem 1 pacjent uzyskał częściową odpowiedź na leczenie, a jeden polepszenie parametru (stężenie hemoglobiny), które było zbyt małe, by było zaklasyfikowane jako odpowiedź częściowa. Żaden z pacjentów z grupy cross-over, którzy otrzymali leczenie danazolem po wcześniejszej nieudanej terapii 13-CRA nie odpowiedział na leczenie.

Spośród pacjentów leczonych 13-CRA zaobserwowano dwie drobne odpowiedzi (minor response) u 22 pacjentów leczonych małą dawką 13-CRA i 1 odpowiedź wśród 20 przypadków, które otrzymały wysoką dawkę 13-CRA. Wnioski z badania mówią o niewielkiej aktywności porównywanych leków w MDS.

Chabannon 1994

Retrospektywne badanie bez dotyczyło 76 pacjentów z MDS leczonych danazolem w szpitalu w Grenoble w latach 1984-1992. Danazol przyjmowany był doustnie w dawce 200 mg trzy razy dziennie (600 mg na dobę). Mediana czasu leczenia wynosiła 8,7 miesiące 50 pacjentów, którzy nie byli leczeni danazolem potraktowano jako grupę kontrolną.

Wyniki wskazują na ograniczoną użyteczność stosowania danazolu u pacjentów z MDS. Przeżycie całkowite i odsetek białkowych transformacji nie różnił się w porównaniu z wynikami grupy nieleczonych danazolem. Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w morfologii krwi. Zaobserwowano różnice w liczbie płytek krwi, ale zmiana nie była istotna klinicznie. Autorzy publikacji wnioskują, że zidentyfikowane dowody nie są wystarczające do zalecenia regularnego używania danazolu w MDS.

Mathew 1993 – subpopulacja z zespołem delecji 5q- w MDS

Jednoośrodkowe badanie polegające na przeglądzie historii medycznych w celu analizy cech klinicznych i hematologicznych oraz wyników leczenia różnymi opcjami terapeutycznymi pacjentów z zespołem delecji 5q- w MDS. Pacjentów z MDS i defektem cytogenetycznym 5q- identyfikowano na podstawie danych cytogenetycznych i hematopatologicznych między 1980 i 1990 roku; wykluczono pacjentów z ostrą białaczką i z dodatkowymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi. Czterdziestu trzech pacjentów (mediana wieku 68 lat; 13 mężczyzn, 30 kobiet) spełniło założone kryteria. Pacjenci byli obserwowani do śmierci lub do zakończenia badania w lipcu 1991 roku. Odpowiedź na leczenie

oceniano na podstawie znacznego zmniejszenia przetoczeń masy erytrocytarnej krwi (PRBC) z lub bez poprawy małopłytkowości lub leukopenii.

Dwunastu spośród 43 pacjentów leczonych było danazolem, z czego żaden nie odpowiedział na leczenie. Również niskie odpowiedzi zaobserwowano dla innych opcji terapeutycznych, np. androgenów (0/15), pirydoksyny (1/16), prednizonu (1/13), a stosunkowo najwyższą dla chemioterapii: 3/7.

Aviles 1989 (abstrakt – brak dostępu do publikacji pełnotekstowej)

Podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną placebo, randomizowane badanie przeprowadzono w celu określenia, czy danazol posiada działanie terapeutyczne u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS).

Pięćdziesięciu ocenianych pacjentów z MDS przydzielono losowo do przyjmowania doustnie albo danazolu (600 mg / dobę) albo placebo. Leczenie kontynuowano, jeśli było to możliwe, przez okres 6 miesięcy.

Odpowiedź została określona na podstawie przebiegu klinicznego, morfologii krwi z rozróżnieniem leukocytów, płytek krwi, retikulocytów w określonych odstępach czasu. Powtórnie wykonywano aspiraty i biopsję szpiku kostnego.

Zaobserwowano istotne różnice w odpowiedzi pomiędzy grupami leczenia. Zwiększenie stężenia hemoglobiny, granulocytów, płytek i poprawę przeżycia zaobserwowano w grupie danazolu. Efekty uboczne były minimalne.

6.1.2.2. Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie

Z powodu niespecyficznego sformułowania obejmującego wiele postaci małopłytkowości autoimmunologicznych, w których występuje oporność na leczenie, w ramach systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych odnaleziono publikacje dotyczące głównie występowania odpornej trombocytopenii w toczeniu rumieniowatym oraz immunologicznej plamicy małopłytkowej (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP). Poniżej zaprezentowano wybrane dowody naukowe dla zastosowania danazolu w tych wskazaniach.

6.1.2.2.1. Dowody naukowe dotyczące głównie występowania odpornej trombocytopenii w toczeniu rumieniowatym

Letchumanan 2011

Publikacja stanowi przegląd systematyczny publikacji dotyczących zastosowania danazolu w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym (SLE, *Systemic Lupus Erythematosus*). W celu identyfikacji dowodów naukowych przeszukiwano elektroniczną bazę danych MEDLINE, wyszukiwano publikacje od stycznia 1950 r. do lipca 2009 roku. Artykuł włączano do przeglądu, jeśli opisywał zastosowanie danazolu z SLE u ludzi. Wykluczano artykuły, które opisywały badania na zwierzętach oraz duplikaty.

Danazol był stosowany z powodzeniem w leczeniu małopłytkowości, zespołu Evansa, autoimmunologicznej anemii hemolitycznej (AIHA) oraz w przypadku aplazji krwinek czerwonych. Byli to pacjenci, których hematologiczne objawy SLE były odporne na duże dawki steroidów (zwykle więcej niż 20 mg na dobę), prednizonu, dożylnych immunoglobulin, leków cytotoksycznych (AZA, MTX, CysA, chlorambucil) lub splenektomię.

Całkowitą remisję określono jako całkowite ustąpienie objawów, dla których leczenie danazolem zostało rozpoczęte. W przypadku małopłytkowości, całkowitą remisję ogólnie zdefiniowano jako liczbę płytek krwi powyżej 100000 / mm³, z wyjątkiem 1 przypadku, gdzie została wykorzystana definicja powyżej 150000 / mm³ (Arnal 2002). Liczbę płytek pomiędzy 50000 i 99000 / mm³ ogólnie zdefiniowano jako częściową remisję.

Tabela 21 Badania włączone do przeglądu w zakresie wskazań hematologicznych do stosowania danazolu - źródło: Letchumanan 2011

Badanie	Rodzaj badania	Wskazanie do terapii danazolem	Liczba pacjentów	Wcześniejsza oporność (liczba pacjentów)	Dawka danazolu	Wyniki	Czas do odpowiedzi (liczba pacjentów)	Działania niepożądane (liczba pacjentów)
Agnello 1983	prospektywne kontrolowane placebo	SLE z bólami stawów, wysypką, nadwrażliwością na światło, małopłytkowością	7	nie podano	200 mg 3xdziennie przez 1 mies.	Zmniejszone DNA Ab, poprawa kliniczna, zwiększona liczba płytek krwi	nie podano	nie podano
Marino 1985	seria przypadków	SLE z małopłytkowością	3	IVIg (1), Pred 100 mg dziennie przez 3 tyg. (1), Pred 20 mg dziennie (1)	200 mg 3xdziennie (2), 100 mg 3xdziennie (1)	CR; Pred 20 mg dziennie wstrzymany	2 tyg. (1), 1 tydz. (1), nie podano (1)	wysypka (2)
Dougados 1985 (abstrakt)	randomizowane, prospektywne, kontrolowane	SLE z łagodnymi objawami hematologicznymi na niskich dawkach prednizolonu	40	nie podano	400 mg dziennie	Srednia (±SD) wzrostu Hb 1.1 (1.1) g/dL i liczby płytek 65.3 (59.0) x10 ⁹ /mm ³ , redukcja dawki steroidów 5.2 (4.7) g i redukcja ognisk	nie podano	wysypka (4), brak menstruacji (3), zapalenie wątroby (1), niestrawność (1)
West 1988	retrospektywne	SLE z małopłytkowością	6	wysokie dawki sterydów (6), splenektomia (3), Aza (3)	200 mg 4xdziennie	CR; średnia redukcja pred 56,7 mg raz na dobę z 13,3 mg raz na dobę. Aza wstrzymana u wszystkich 3 pacjentów	6 tyg.	przetłuszczanie cery (4), przyrost wagi (2), zaburzenia miesiączkowania (1)
Juby 1989	studium przypadku	SLE z nawracającą małopłytkowością	1	powtórna splenektomia, Pred	200 mg om	CR	nie podano	nie podano
Wong 1991	seria przypadków	SLE z małopłytkowością	7	Aza (1), Pred (7)	400 mg dziennie przez 2 tyg. potem 800 mg dziennie przez 6 tyg.	CR (6); 2 odpowiedzi w AIHA. 1 odpowiedź w serositis / zapaleniu naczyń	6-28 tyg.	brak menstruacji (1), hipoglikemia/hiponatremia (1)
Cervera 1995	prospektywne niekontrolowane	SLE z oporną małopłytkowością / zespół Evansa	16	Aza (3), Pred 1 mg/kg/d co najmniej 1 miesiąc, splenektomia (5)	200 to 1200 mg dziennie	CR; średnia redukcja Pred 18,5 mg raz na dobę z 3 mg raz na dobę	6-8 tyg.	hirusytyzm (1), zaburzenia miesiączkowania (1), łagodne nieprawidłowości wątroby (5), powiększenie wątroby, żółtaczka, powiększenie śledziony (1)
Insiripong 1996	studium przypadku	SLE z małopłytkowością w ciąży	1	Pred 60 mg dziennie	200 mg 3xdziennie	CR	1 tydz.	nie podano

Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych BP.434.10.2016

Badanie	Rodzaj badania	Wskazanie do terapii danazolem	Liczba pacjentów	Wcześniejsza oporność (liczba pacjentów)	Dawka danazolu	Wyniki	Czas do odpowiedzi (liczba pacjentów)	Działania niepożądane (liczba pacjentów)
Blanco 1997	seria przypadków	4 SLE, 2 RA, 1 PAPS z oporną małopłytkowością	4	Aza/splenektomia (1), IVIG (1), Aza (1), MTX (1), Pred >20mg dziennie przez 2 mies. lub >1 mg/kg/d przez 4 tyg.	100 to 200 mg 4xdziennie	CR (3), PR (1), średnie zmniejszenie prednizolonu od 32 mg raz na dobę do 10 mg raz na dobę	4 tyg.	łagodny przyrost wagi (1)
Arnal 2002	retrospektywne	SLE z małopłytkowością	18	IVIG (7), HCQ (4), splenektomia (1), MP (3), Pred (18)	600 mg dziennie (10), 400 mg dziennie (2), 50 mg dziennie (6)	50% remisji (7 CR, 2 PR) Pred zatrzymany w 4 pacjentów i zmniejszony < 0,2 mg / kg / d u 5 pacjentów	nie podano	nie podano
Marwaha 2004	studium przypadku	SLE z małopłytkowością, leukopenią	1	IVIG, G-CSF, cyklosporyna A, splenektomia, chlorambucyl, MP, Pred 60 mg dziennie	400 mg dziennie	CR; Pred zatrzymany w 6 mies.	1 mies.	nie podano
Aranegui 1990	studium przypadku	SLE z zespołem Evansa	1	Aza 1 mg/kg/d, Pred 2 mg/kg/d	600 mg dziennie	CR; pred 200 mg na dobę zmniejszono do 8 mg raz na dobę w 32 tyg.	4 tyg.	nie podano
Nordstrom 1989	studium przypadku	Toczeń indukowany Metyldopa z AIHA, zapaleniem stawów, nadwrażliwością na światło + ve ANA	1	nie podano	200 mg 4xdziennie	CR; Pred 20 mg 3xdziennie zatrzymany w 4 mies.	nie podano	nie podano
Chan 1991	studium przypadku	SLE z AIHA	1	splenektomia, Aza, Chlorambucyl, IVIG, Pred 80 mg	600 mg dziennie	Hb stabilna. Pred zmniejszony z 80 mg / dzień do 10 mg / dobę	nie podano	nie podano
Avina-Zubieta 2003	retrospektywne	SLE z AIHA (2), małopłytkowością (34) i obiema (5)	41	Pred 1 to 2 mg/kg/d	200 to 1200 mg dziennie	80% CR; Hb powrót do wartości sprzed hemolizy	Ciąg dalszy minimum 12 tygodni	zapalenie wątroby (4), wysypka (2), zaburzenia miesiączkowania (2)
Chan 2005	studium przypadku	SLE z aplazją krwinek czerwonych	1	Pred 50 mg dziennie	200 mg bd	Hb stabilna 10-11 g / dl, Pred zmniejszony do 15 mg raz na dobę	1 mies.	nie podano

Zastosowane skróty: Ab, przeciwciała; AIHA, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, Aza, azatiopryna, Pred, prednizolon, Hb, hemoglobina; HCQ, hydroksychlorochin; IVIG, immunoglobuliny dożylnie; MTX, metotreksat, MP, metyloprednizolon, PAPS, pierwotny zespół antyfosfolipidowy; RA, reumatoidalne zapalenie stawów, CR, całkowita remisja, PR, częściowa remisja

Całkowitą odpowiedź obserwowano u większości pacjentów, w 2 seriach przypadków wykazano odpowiedź na poziomie 50% i 80 % (Arnal 2002, Avina-Zubieta 2003). Czas do odpowiedzi na leczenie mieścił się w zakresie od 1 do 28 tygodni, ale generalnie odpowiedź występowała w ciągu 4 tygodni (Wong 1991). W prawie wszystkich przypadkach ,dawkę prednizolonu zmniejszono i u niektórych pacjentów (n = 7) został całkowicie wstrzymany. Podobnie wyniki prezentuje publikacja West 1988 donosi, że z 6 pacjentów z SLE i ciężką oporną autoimmunologiczną małopłytkowością, którzy odpowiedzieli na danazol , u 3 pacjentów dawkę azatiopryny minimalizowano i odstawiono. Do chwili powstania przeglądu, w literaturze opisano 13 przypadków, które wykazali odpowiedź na danazol mimo oporności na splenektomię przy odpornej małopłytkowości (n = 11) i / lub hemolizy (n = 2). Odpowiedź na danazol była trwała przynajmniej u niektórych pacjentów, utrzymywała się przez okres do 2 lat przy dawce danazolu zmniejszonej do 200 mg dziennie.

Co ciekawe, w przypadku małopłytkowości w SLE w okresie ciąży, w którym nie powiodło się leczenie sterydami, pacjentka wykazała odpowiedź na Danazol w zaledwie w 1 tydzień (Insiripong 1996). Lek był podany w 36 tygodniu ciąży, bez poważnych efektów ubocznych. Co ważne, danazol jest znany z tego, że przechodzi przez łożysko i może powodować wirylizację płodu z przerostem łechtaczki, warg sromowych, wady układu moczowo-płciowego, zarosnięcie pochwy i niezróżnicowanie genitaliów i został sklasyfikowany do kategorii X w ciąży (wiadomo, że powoduje wady wrodzone) przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA).

W największym badaniu porównującym skuteczność długoterminowego podawania prednizolonu, danazolu, leków cytotoksycznych (azatiopryna, cyklofosfamid - doustnie i dożylnie) i dapsonu w autoimmunologicznej hemocytopenii we wtórnym SLE, wśród 41 pacjentów z 121 cykli leczenia, stosując prednizolon (n = 37), danazol (n = 51), leki cytotoksyczne (n = 29) lub dapson (n = 4) znaczący 80% współczynnik odpowiedzi odnotowano dla danazolu (zwiększenie dawki w zakresie od 200 to 1200 mg / dzień). Danazol miał też największe prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia, głównie dzięki mniejszej liczbie przerwania leczenia z powodu nieskuteczności, a zatem wydaje się być lekiem o najlepszej skuteczności w perspektywie długoterminowej (Avina-Zubieta 2003). Ogólnie rzecz biorąc, było tylko 6 pacjentów, którzy przerwali terapię danazolem z powodu działań niepożądanych, które obejmowały 4 pacjentów z zapaleniem wątroby i 2 pacjentów z wysypką i zaburzeniami miesiączkowania.

Niepożądane reakcje na danazol są częste i składają się głównie z przyrostu masy ciała, maskulinizacji, wysypki skórnej, zapalenia wątroby i innych rzadkich efektów ubocznych. Te skutki uboczne wydają się podobnie występować u pacjentów z SLE leczonych danazolem, szczególnie zaburzenia miesiączkowania, zapalenia wątroby i maskulinizacja. W publikacji porównano częstość działań niepożądanych, które wystąpiły u chorych na SLE w porównaniu z danymi z innych serii przypadków niż SLE. Należy podkreślić, że występowanie zdarzeń niepożądanych może być niedoszacowane, ponieważ przyjęto, że zdarzeń nie było jeśli w publikacji źródłowej nie były raportowane.

Tabela 22 Zdarzenia niepożądane – źródło: Letchumanan 2011

Zdarzenie niepożądane	Częstotliwość w SLE (%)	Częstotliwość w innych przypadkach (non-SLE)
	n=153	n=39
przyrost wagi	3 (2%)	4
hirusytyzm	1 (0,7%)	5
wysypka	8 (5,2%)	3
przetłuszczanie cery/trądzik	4 (2,6%)	>10
zapalenie wątroby	10 (6,5%)	0,1 - 1
zaburzenia miesiączkowania / brak menstruacji	9 (5,9%)	1 - 10
hiperglukagonemia	1 (0,7%)	-
zapalenie trzustki	1 (0,7%)	<0,1

Powszechnie wiadomo, że danazol wywołuje hiperinsulinemię i hiperglikemię, prawdopodobnie związane z postreceptorową opornością na insulinę. U niektórych pacjentów leczonych danazolem została odnotowana hiperglukagonemia, podniesienie stężenia glukagonu w surowicy osiągnęło zakres sugerujący *glukagonoma* (>50 pmol / l). Stężenie glukagonu wróciło do normy u 1 pacjenta po wycofaniu danazolu. Hiperglukagonemia może także powodować oporność na insulinę.

Jeden z pacjentów, który brał udział w prospektywnym badaniu z randomizacją w celu oceny przydatności danazolu w leczeniu pacjentów z SLE (Dougados 1985) rozwinął raka wątrobowokomórkowego po 4 latach leczenia danazolem. Pierwszy przypadek wątrobowokomórkowy wywołanego przez danazol odnotowano w 1985 roku (Buamah 1985). Opisano również guzkowe przekształcenie w wątrobie u pacjentów z SLE leczonych danazolem (Osvaldo 1989).

6.1.2.2.2. Dowody naukowe dotyczące głównie występowania opornej trombocytopenii w immunologicznej plamicy małopłytkowej

Maloisel 2004

Jednoośrodkowe badanie prospektywne. W ramach badania wszystkie przypadki przewlekłej ITP wśród pacjentów hospitalizowanych w okresie od grudnia 1987 r. do stycznia 1994 w uniwersyteckim szpitalu w Strasburgu. Pacjenci włączani do badania musieli spełniać następujące kryteria: mieć oporną przewlekłą ITP, kilka przeciwwskazań medycznych do kortykosteroidów lub splenektomii, lub odmówić tych procedur. Przewlekłą oporną ITP zdefiniowano jako długotrwałą izolowaną małopłytkowością ($<50 \times 10^3 / \mu\text{l}$) lub objawową małopłytkowość pomimo odpowiedniego leczenia ITP.

Danazol stosowano w stałej dawce 600 mg dziennie i rozpoczęto po przerwaniu poprzedniego leczenia. W grupie pacjentów odpowiadających na leczenie, danazol kontynuowano w tej samej dawce przez co najmniej 6 miesięcy, a następnie dawkę zmniejszono do 400 mg dziennie przez kolejne 3 miesiące, a w przypadku utrzymywania się remisji 200 mg dziennie. U pacjentów z poważnymi skutkami ubocznymi lub wykazaną toksycznością przerywano leczenie danazolem, zaś u pacjentów z umiarkowanymi efektami ubocznymi dawka została zmniejszona o 200 mg / d.

Do badania włączono 57 pacjentów z przewlekłą ITP, z których 27 miało oporną przewlekłą ITP, 30 miało przeciwwskazania do splenektomii lub odmówili wykonania zabiegu, a 4 miało przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów lub odmówili ich przyjmowania. Wszyscy pacjenci byli biali, mediana wieku (\pm SD) wynosiła 54 ± 17 lat (zakres od 21 do 91 lat) i 60% stanowiły kobiety ($n = 34$). Mediana liczby poprzednich terapii było 3 ± 2 (zakres od 1 do 8). Wszystkich 57 pacjentów leczono danazolem, początkowo w stałej dawce 600 mg / d, przez okres średnio $17,8 \pm 7,5$ miesiąca (zakres od 6 do 59 miesięcy).

Początkowa odpowiedź na danazol

Ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) wynosiła 67% ($n=38$). 16% pacjentów ($n=9$) wykazało pełną odpowiedź. Z 3 pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie, danazol, dwóch pacjentów wykazało pełną odpowiedź po 12 i 18 miesiącach. Wśród 38 pacjentów wykazujących odpowiedź, średnia liczba płytek krwi wynosiła $13 \pm 13 \times 10^3 / \mu\text{l}$ przed terapią i $142 \pm 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ po terapii danazolem. Spośród pozostałych 19 pacjentów, 12 wykazało zmniejszenie krwawienia pomimo wszelkich zmian liczby płytek krwi. Odsetek odpowiedzi na leczenie danazolem nie był związany z płcią pacjenta, nasileniem małopłytkowości, czasem trwania trombocytopenii lub uprzednią splenektomią

Długoterminowy wynik terapii danazolem

Mediana czasu trwania remisji wynosiła 119 ± 45 miesięcy (zakres od 3 do 182 miesięcy). Dwudziestu siedmiu pacjentów (46%) pozostało w remisji w momencie ostatniego kontaktu. Długoterminowa analiza wyników (mediana obserwacji 70 miesięcy) wykazała, że na 12 pacjentów, którzy mieli nawrót, u 5 nawrót nastąpił w ciągu pierwszych 3 - 6 miesiącach leczenia, a u pozostałych 7 pacjentów nawroty wystąpiły w okresie 2 - 4 lat po zaprzestaniu leczenia danazolem. 10-letni wskaźnik odpowiedzi (pełne i częściowe odpowiedzi) dla terapii danazolem wynosił 42%.

W okresie obserwacji, 9 chorych (16%) zmarło, 2 (4%) z powodu ITP, 3 zmarło na raka i 4 z nieznanych przyczyn. W tym samym czasie, 5 chorych powtórnie rozpoczęło leczenie danazolem w małej dawce (200 mg na dobę), z których 4 wykazało obiektywną odpowiedź.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła $3,1 \pm 3,9$ miesięcy (zakres od 2 tygodni do 3,2 miesięcy), a 58% pacjentów wykazało odpowiedź w ciągu pierwszych 2 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa danazolu był rozsądny. Łagodne lub umiarkowane działania niepożądane występowały częściej w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Jednak obserwowano również niektóre rzadkie, ale ciężkie działania niepożądane. Zarówno intensywność jak i częstość efektów ubocznych malała wraz z kontynuacją leczenia. Dziewięciu pacjentów (16%) przerwało leczenie danazolem ze

względu na poważne negatywne skutki terapii, w tym: zwiększony poziom asparagianinu lub aminotransferazy alaninowej (n = 5), nadciśnienie śródczaszkowe (n = 2), uogólniona wysypka skórna (n = 1) i rbdomiolizy (n = 1). U większości pacjentów tolerancja była dobra. Łagodne lub umiarkowane działania niepożądane wystąpiły u 20 pacjentów (36%) i były to: zwiększenie masy ciała i obrzęki (n = 5), zaburzenia testów wątrobowych (n = 5), brak miesiączki (n = 3), nudności (n = 2), nadciśnienie (n = 2), cukrzyca insulinozależna (n = 1), bóle głowy (n = 1), zapalenie żył (n = 1), wysypki skórne (n = 1), utrata włosów (n = 1).

Wyniki badania korespondują z dotychczasową największą analizą skuteczności danazolu w ITP, obejmującą 96 pacjentów (Ahn 1983). Inne badania dotyczące tego tematu w większości korespondują z otrzymanymi wynikami, ale istnieją także publikacje stojące z nimi w sprzeczności.

Tabela 23 Główne badania dotyczące terapii danazolem u pacjentów z ITP. – źródło: Maloisel 2004

Badanie	Liczba pacjentów	Liczba terapii przed danazolem	Dawka danazolu	Liczba pozytywnych odpowiedzi (wyśmienite i dobre)	Średni czas trwania odpowiedzi
	N	(zakres)	(mg/d)	n (%)	(miesiące)
Ahn 1983	22	1-10	600-800	13 (59%)	1-13
McVerry 1985	10	1-4	400-600	3 (33%)	6
Buelli 1985	14	1-2	600	7 (50%)	2-7
Fernand 1985	26	0-5	600 + Pred	14 (54%)	b.d.
Ambriz 1986	25 (tylko K)	0-6	600	12 (48%)	b.d.
Mazzucconi 1987	10	1-2	600	1 (10%)	b.d.
Nalli 1988	14	1-8	600 + Pred 1mg/kg przez pierwsze 2 tyg.	5 (50%)	2-12
Almagro 1985	9	>1	400-800	1 (11%)	6
Fenau 1990	22	2	600	3 (14%)	b.d.
Ruberto 1995	17	0-2	100-600	10 (59%)	b.d.
Schiavotto 1993	17	1-2	400-800	10 (56%)	b.d.
Kotlarek-Haus 1987	16	>2	300	7 (43%)	b.d.
Nozaki 1990	17	1-2	50	1 (6%)	b.d.
OGÓLEM	219	0-10	50-800	87 (40%)	1-13

Sprzeczność wyników może być związana z różnicami w badanych próbkach, z różnicami w czasie trwania leczenia, a także z przedwczesną oceną odpowiedzi na leczenie. Publikacja Ahn 1983 sugeruje też, że wiek, płeć i splenektomia może mieć wpływ na wynik leczenia danazolem.

Schiavotto 1993 (badanie uwzględnione w dyskusji badania Maloisel 2004, na podstawie abstraktu)

Badanie jednośrodkowe porównujące terapie u pacjentów z ITP, obejmujące: alkaloidy Vinca (VA), azatioprynę (AZA) i danazol. Do badania włączono 33 pacjentów, 6 mężczyzn i 27 kobiet, mediana wieku wynosiła 66 lat (23-83). Grupy leczonych VA, AZA i danazolem liczyły odpowiednio: grupa A – 19 pacjentów, grupa B - 11 pacjentów, grupa C - 17 pacjentów. Czternastu pacjentom podano więcej niż jeden środek immunosupresyjny, szesnastu pacjentom podano 2 mg zastrzyki / tydzień bolus z winkrystyną (VCR), a w 3 przypadkach w grupie AZA raz w tygodniu w dowolnym wlewie podawano winblastynę (VNB, 0,1 mg / kg) przez 2-4 tygodnie. AZA była podawana w dziennej dawce 150 mg przez średni okres 6 miesięcy. Danazol podawano w średniej dziennej dawce 400 mg (400-800 mg), mediana czasu terapii wyniosła 5 miesięcy. Odpowiedź została zdefiniowana jako każdy wzrost liczby płytek krwi ponad $30 \times 10^9 / l$, gdy liczba płytek krwi wynosi $< 20 \times 10^9 / l$ lub dowolne podwojenie początkowej liczby płytek. Remisję zdefiniowano jako jakiegokolwiek zwiększenie liczby płytek krwi ponad $100 \times 10^9 / l$ utrzymujące się bez terapii przez 3 miesiące lub dłużej.

W grupie A, wskaźnik odpowiedzi wyniósł 63%, z 2 remisjami (10%). Wszystkie odpowiedzi były obserwowane po pierwszej infuzji. Dwóch dodatkowych pacjentów, którzy odpowiedzieli przejściowo na VA, przeszło do spontanicznej remisji 19 i 51 miesięcy po ostatniej infuzji VA.

W grupie B, odsetek odpowiedzi wynosił 45%, z 1 remisją (9%). Odpowiedź nie była nigdy obserwowana przed upływem jednego miesiąca. Jeden dodatkowy pacjent przeszedł do spontanicznej remisji 60 miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania AZA.

W grupie C, odsetek odpowiedzi wynosił 56%, z 2 remisjami (12%). 2 chorych wykazało nawrót choroby w trakcie leczenia, 4 wymagało dalszego leczenia w momencie obserwacji. Jeden pacjent zmarł na udar mózgu w trakcie leczenia.

Czterech pacjentów z grupy A oraz dwóch z grupy B zaprzestano leczenia z powodu poważnych skutków ubocznych. Danazol był ogólnie dobrze tolerowany, ale terapia u jednego pacjenta została przerwana po 5 dniach z powodu ciężkiej niestrawności. W całej serii przypadków wystąpiły dwa zgony krwotoczne.

Zgodnie z wnioskami autorów, zastosowanie kliniczne VA i AZA jest bardzo ograniczone i obciążone poważnymi działaniami ubocznymi. Danazol wydaje się być bezpieczniejszy, ale nie bardziej skuteczny, przy czym jego długoterminowa toksyczność nie jest znana.

Edelmann 1990

Jednośrodkowe badanie będące serią przypadków, obejmujące 7 pacjentów z przewlekłą oporną ITP, którzy odmówili splenektomii. Sześć przypadków było opornych na sterydy, a w jednym przypadku sterydy były przeciwwskazane. Trzech pacjentów leczono wcześniej winkrystyną, dwóch kolchicyną i 3 azatioryną. W ramach badania wszyscy pacjenci byli leczeni ustaloną dawką danazolu 800 mg dziennie przez co najmniej 3 miesiące. Ocena odpowiedzi została przeskalowana w następujący sposób:

- doskonała - gdy liczba płytek krwi wzrosła do $100 \times 10^9/l$ lub więcej i pozostała bez zmian przez co najmniej 2 miesiące przy kontynuowaniu leczenia,
- dobra - stały wzrost do $50-100 \times 10^9/l$,
- przemijająca - gdy wzrost wyniósł ponad $50 \times 10^9/l$, a trwała mniej niż 2 miesiące,
- słaba - gdy liczba płytek krwi nie wzrosła ponad $20 \times 10^9/l$.

Pięciu z siedmiu pacjentów wykazało poprawę przy stosowaniu danazolu. Trzech wykazało odpowiedź ocenianą jako doskonałą, jeden dobrą, a jeden przemijającą odpowiedź. W dwóch przypadkach z doskonałą odpowiedzią liczbę płytek krwi utrzymała się powyżej $100 \times 10^9/l$ przez 44 i 51 miesięcy od początku terapii z zastosowaniem tylko danazolu. Jeden pacjent wykazywał przemijającą odpowiedź choć danazol był kontynuowany. Nie stwierdzono odpowiedzi na dwóch pacjentów. Maksymalną odpowiedź obserwowano w ciągu jednego miesiąca leczenia w trzech z pięciu przypadków odpowiadających na terapię.

Tabela 24 Wyniki terapii ITP. z zastosowaniem danazolu – źródło: Edelmann 1990

Pacjent	Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)			Czas trwania follow-up (miesiące)	Odpowiedź
	Przed danazolem	Na danazolu			
		po 1 miesiącu	max wartość		
1	50	92	137	44	doskonała
2	18	6	7,2	9	słaba
3	16	25	122	51	doskonała
4	23	55	55	50	przemijająca
5	11	16	16	8,5	słaba
6*	9	65	65	40	dobra
7	15	114	209	15	doskonała

*pacjent przerwał leczenie danazolem z powodu skutków ubocznych

U jednego pacjenta wystąpiły skutki uboczne danazolu. Obserwowano bóle głowy i nudności, w wyniku których przerwano leczenie.

Weinblatt 1988 (na podstawie abstraktu)

Dziesięciu pacjentów (dzieci) z immunologiczną płamicą małopłytkową zależną od steroidów lub oporną leczono danazolem w celu zwiększenia ich liczby płytek krwi. Dziewięć z dziesięciu dzieci wykazało doskonałą wstępną odpowiedź na lek, pięć osiągnęło pełną nieutrzymywaną remisję. U dwójki dzieci było możliwe zmniejszenie dawki prednizonu pozwalające na zlikwidowanie działań

niepożądanych związanych ze steroidami. Nie odnotowano żadnych znaczących skutków ubocznych danazolu. W opinii autorów danazol wydaje się być skuteczny w leczeniu dzieci z ITP.

Marwaha 1990 (na podstawie abstraktu)

Dziewięcioro dzieci z przewlekłą oporną immunologiczną plamicą małopłytkową i umiarkowanymi lub ciężkimi epizodami krwawienia leczono danazolem w celu zwiększenia ich liczby płytek krwi i poprawy klinicznej hemostazy. Tylko jeden pacjent wykazał doskonałą odpowiedź, zaś dobrą odpowiedź otrzymano także tylko u jednego pacjenta. Obserwowano ustanie krwawień u dwóch innych dzieci z marginalnym wzrostem liczby płytek krwi. Czterech z dziewięciu pacjentów nie wykazało poprawy klinicznej lub hematologicznej. Lek był dobrze tolerowany, ale zdaniem autorów jego skuteczność u dzieci z ITP wymaga dalszej oceny.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia danazolem wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego należą: działanie androgenizujące, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia serca, zaburzenia naczyń, zaburzenia oka, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia biochemiczne w badaniach diagnostycznych, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit.

Poszczególne działania niepożądane zostały wymienione poniżej.

Działanie androgenizujące obejmuje zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu, trądzik oraz łojotok. Danazol może powodować również hirsutyzm, utratę włosów, zmianę barwy głosu, mogącą objawiać się chrypką, bólem gardła, chwiejnością lub obniżeniem głosu. Rzadko może dojść do przerostu łechtaczki, czy zatrzymywania płynów. Inne możliwe wewnątrzwydzielnicze oddziaływania obejmują zaburzenia miesiączkowania: plamienie, zmiana długości cyklu, brak miesiączki. Cykliczne krwawienia i owulacja powracają zwykle po 60-90 dniach od chwili odstawienia leku. Czasami występuje wtórny brak miesiączki. Zaczerwienienie twarzy, suchość pochwy, zmiany libido, podrażnienie oraz zmniejszenie piersi może być spowodowane zmniejszeniem stężenia estrogenów. U mężczyzn podczas stosowania danazolu można zaobserwować zaburzenia spermatogenezy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: u pacjentów z cukrzycą może wzrosnąć oporność na insulinę. U pacjentów niechorujących na cukrzycę również zanotowano objawową hipoglikemię, co objawiało się zwiększeniem stężenia glukagonu w osoczu. Oprócz zwiększenia stężenia insuliny w osoczu, danazol może również powodować łagodne upośledzenie tolerancji glukozy. Zaobserwowano także wzrost aktywności syntetazy kwasu aminolewulinowego (ALA), zmniejszenie stężenia globulin wiążących T4 z jednoczesnym wzrostem wiązania T3, co zachodzi bez zaburzeń w wydzielaniu hormonów przez tarczycę. Stężenie wolnej lewotyroksyny pozostaje niezmienione.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (grudkowo-plamkowa, wybroczynowa, rumieniowata lub przyjmująca postać pokrzywki, która może występować razem z obrzękiem twarzy). Może temu towarzyszyć gorączka. Odnotowano rzadkie przypadki nadwrażliwości na słońce. Zanotowano również występowanie rumieniowych guzków zapalnych, zmian w pigmentacji skóry, złuszczonego zapalenia skóry, rumienia wielopostaciowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle grzbietu, skurcze mięśni (które mogą być ciężkie), drżenie mięśni, drgania pęczkowe mięśni, bóle kończyn oraz bóle i obrzęki stawów. Danazol może również doprowadzić do zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej.

Zaburzenia serca: kołatanie serca, tachykardia, zawał serca.

Zaburzenia naczyń: nadciśnienie, zakrzepica zatoki strzałkowej, naczyń mózgowych, tętnic.

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie, problemy z ogniskowaniem, nietolerancja soczewek kontaktowych, wada refrakcji wymagająca korekty.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększenie liczby czerwonych krwinek oraz liczby płytek, eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, plamica. Danazol może spowodować wystąpienie odwracalnej czerwienicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: sporadyczne zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu, rzadko - żółtaczką cholestatyczną, gruczolaki wątroby. U pacjentów przyjmujących produkt długotrwale bardzo rzadko występowała plamica wątrobowa oraz nowotwór złośliwy wątroby.

Zaburzenia układu nerwowego: zespół cieśni nadgarstka (sporadycznie), który może być spowodowany zatrzymywaniem płynów, migrena, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Danazol może nasilać objawy padaczki, a także zwiększać jej ryzyko u osób predysponowanych.

Zaburzenia psychiczne: niestabilność emocjonalna, niepokój, depresja, nerwowość, zawroty głowy, mdłości, bóle głowy, znużenie.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwimocz (rzadko) u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym długo przyjmujących produkt.

Badania diagnostyczne: u kobiet zażywających Danazol Polfarmex zaobserwowano przemijające zmiany w ilości lipoprotein: zwiększenie stężenia cholesterolu LDL, zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, wpływ na wszystkie podfrakcje, spadek apolipoprotein A I oraz A II.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: śródmiąższowe zapalenie płuc, ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia żołądka i jelit: ból w nadbrzuszu, zapalenie trzustki.

Prescrire

Na stronie Prescrire odnaleziono 3 artykuły dotyczące bezpieczeństwa danazolu, w których lek ten był wymieniany jako powodujący przyrost wagi, wysypkę trądzikopodobną oraz nadciśnienie śródczaszkowe.

Komunikaty Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leków zawierających substancję czynną danazol. [URPL, data dostępu 27.04.2016 r.]

Komunikaty European Medicines Agency (EMA)

Na stronie EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących danazolu. [EMA, data dostępu 27.04.2016 r.]

Komunikaty Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA odnaleziono ostrzeżenie, które dotyczyło ryzyka wystąpienia raka jajnika u pacjentek stosujących Danocrine (danazol) w leczeniu endometriozy. Zawarto również informację o:

- plamicy śledzionowej jako możliwym działaniu niepożądanym;
- małej ilości dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów powyżej 65 r.ż.;
- zwiększonego ryzyka myopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania ze statynami.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.04.2016 r.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Nie otrzymano żadnych opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 01.04.2016, znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU dotyczy przygotowania materiałów analitycznych, na podstawie art. 31n pkt. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz.581 z późn. zm.), pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

Niniejszy raport dotyczy produktów leczniczych znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r, załącznik A1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych, tj. produktów leczniczych zawierających danazol we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS)

Problem zdrowotny

Małopłytkowość jest to liczba płytek krwi wynosząca $<150\ 000/\mu\text{l}$. Małopłytkowości autoimmunologiczne spowodowane są przez nadmiernie szybkie usuwanie płytek krwi z krążenia (małopłytkowości „obwodowe”), które następuje wskutek obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym płytkom krwi.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*; klasyfikowane wg ICD-10 jako D46) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla niego są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej, z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Alternatywne technologie medyczne

Ekspersi wskazują, że standardowo w MDS stosuje się przede wszystkim: cytarabinę, azacytydynę, HSCT oraz lenalidomid u chorych z del (5q). Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych są zgodne z opiniami polskich ekspertów. Żadne ze źródeł nie wymienia danazolu lub innej substancji z tej grupy leków jako opcji terapeutycznej.

Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych wymieniają w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie: cyklosporynę, cyklofosfamid, rytuksymab, winkrystynę, winblastynę. Żadne ze źródeł nie wymienia innej substancji z tej grupy leków co danazol jako opcji terapeutycznej.

Na aktualnym wykazie leków refundowanych figurują dwa leki z refundacją w ocenianych wskazaniach: cyklosporyna i cyklofosfamid, także do stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Na podstawie dostępnych informacji nie można jednoznacznie wskazać komparatorów dla danazolu we wskazaniach: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS).

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny (MDS), u których stosowano danazol. Dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe, są to serie przypadków lub opisy przypadków, w których leczeniu danazolem poddano zaledwie kilka osób. Większość publikacji pochodzi z lat osiemdziesiątych i nie są dostępne publikacje pełnotekstowe. Na podstawie odnalezionych dowodów

naukowych nie można jednoznacznie stwierdzić czy stosowanie danazolu w ocenianych wskazaniach jest skuteczne. Wyniki w odnalezionych publikacjach stały ze sobą w sprzeczności.

Bezpieczeństwo

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia danazolem wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego należą: działanie androgenizujące, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia serca, zaburzenia naczyń, zaburzenia oka, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia biochemiczne w badaniach diagnostycznych, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit.

Na stronie Prescrire odnaleziono 3 artykuły, w których danazol był wymieniany jako lek powodujący przyrost wagi, wysypkę trądzikopodobną oraz nadciśnienie śródczaszkowe.

Na stronie URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących danazolu.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Odnaleziono łącznie 18 rekomendacji klinicznych, 5 dla jednej z postaci małopłytkowości autoimmunizacyjnej tj. samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. immune thrombocytopenic purpura, ITP) oraz 13 dla zespołów mielodysplastycznych (MDS). British Journal of Haematology, 2014 w Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes w jednym zdaniu wspomina o danazolu w MDS odwołując się do publikacji z 2002 roku: Istnieją pewne dowody na stosowanie danazolu u wybranych pacjentów, z punktu widzenia poprawy krótkoterminowej (Wattel et al, 1994; Chan i wsp, 2002). W przypadku ITP trzy rekomendacje wymieniają danazol jako opcję terapeutyczną w 2 lub 3 linii leczenia (Provan 2010, ISTH 2012).

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania ze środków publicznych danazolu w ocenianych wskazaniach.

8. Piśmiennictwo

PUBLIKACJE PEŁNOTEKSTOWE	
AOTM-OT-0390	Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0390
AOTM-OT-431-4	Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-4/2012
ASH 2011	Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, Jr and Mark A. Crowther, The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, Blood First Edition paper, February 16, 2011; DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
Blanco 1997	R. BLANCO, V. M. MARTINEZ-TABOADA,* V. RODRIGUEZ-VALVERDE,*A. SANCHEZ-ANDRADE and M. A. GONZALEZ-GAY, SUCCESSFUL THERAPY WITH DANAZOL IN REFRACTORY AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA ASSOCIATED WITH RHEUMATIC DISEASES, British Journal of Rheumatology 1997;36:1095±1099
Chan 2002	Geoffrey Chan, Gina DiVenuti, and Kenneth Miller, Danazol for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Myelodysplastic Syndrome, American Journal of Hematology 71:166–171 (2002)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Danazol Jelfa oraz Danazol Polfarmex SA
Edelmann 1990	D.Z. Edelmann ² , B. Knobel ²³ , I. Virag ¹ and D. Meytes ³ , Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura, Postgrad Med J (1990) 66, 827 - 830
ESMO 2010	M. F. Fey ¹ & M. Dreyling ² On behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v158–v161, 2010
Homenda 2005	Wojciech Homenda, Michalina Pejska, Aneta Kochanowska-Demczyna, ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE – PATOGENEZA I LECZENIE, WIADOMOŚCI LEKARSKIE 2005, LVIII, 3–4
ISTH 2006	J. N. George, Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura, J Thromb Haemost 2006; 4: 1664–72.
ISTH 2012	S. Lakshmanan* and A. Cuker*, Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 10: 1988–1998
Letchumanan 2011	Pagalavan Letchumanan, MRCP(UK) and Julian Thumboo, FRCP(Edin), Danazol in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Qualitative Systematic Review, Semin Arthritis Rheum 40:298-306
LeukemiaNet 2013	Luca Malcovati, ^{1,2} Eva Hellström-Lindberg, ³ David Bowen, ⁴ Lionel Adès, ⁵ Jaroslav Cermak, ⁶ Consuelo del Canizo, ⁷ Matteo G. Della Porta, ¹ Pierre Fenaux, ⁵ Norbert Gattermann, ⁸ Ulrich Germing, ⁸ Joop H. Jansen, ⁹ Moshe Mittelman, ¹⁰ Ghulam Mufti, ¹¹ Uwe Platzbecker, ¹² Guillermo F. Sanz, ¹³ Dominik Selleslag, ¹⁴ Mette Skov-Holm, ¹⁵ Reinhard Stauder, ¹⁶ Argiris Symeonidis, ¹⁷ Arjan A. van de Loosdrecht, ¹⁸ Theo de Witte, ⁹ and Mario Cazzola ^{1,2} , Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet, BLOOD, 24 OCTOBER 2013 x VOLUME 122, NUMBER 17
Maloisel 2004	Frederic Maloisel, MD, Emmanuel Andre's, MD, Jacques Zimmer, MD, PhD, Esther Noel, MD, Alina Zamfir, MD, Argyro Koumariou, MD, Patrick Dufour, MD, Danazol Therapy in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Long-term Results, 2004 by Excerpta Medica Inc.
Mathew 1993	P. Mathew, A. Tefferi, G.W. Dewald, S.L. Goldberg, J. Su, H.C. Hoagland, and P. Noel, The 5q-Syndrome: A Single-Institution Study of 43 Consecutive Patients, Blood, Vol 81, No 4 (February 15). 1993: pp 1040-1045
MCCN 2010	Dr T Nicholson, St Helens & Knowsley Trust, Dr R Dasgupta, Wirral Hospitals, Myelodysplastic Syndromes
NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 2.2013 Myelodysplastic Syndromes
Provan 2010	Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B., Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter, International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood First Edition paper, October 21, 2009. DOI 10.1182/blood-2009-06-225565.
PTHT 2010	JADWIGA DWILEWICZ-TROJACZEK . ANDRZEJ DEPTAŁA . ANDRZEJ HELLMANN .KRZYSZTOF MĄDRY . MARIA PODOLAK-DAWIDZIAK . KRZYSZTOF WARZOCHA, Diagnostyka, klasyfikacja i leczenie zespołów mielodysplastycznych – zalecenia ekspertów polskich, Acta Haematologica Polonica, 2010, 41, 1
PTOK 2011	Wiesław Wktor Jędrzejczak, Kazimierz Kulickowski, Maria Podolak-Dawidziak, Donata Urbaniak-Kujda, Zespoły mielodysplastyczne, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r.
Sawczuk 2003	Joanna Sawczuk-Chabin, Ilona Seferyńska, Leczenie zespołów mielodysplastycznych, Postępy Nauk Medycznych 3-4/2003, s. 93-98
Szczekliak 2005	Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków 2005
Szymała 2003	Katarzyna Szymała, Mieczysław Komarnicki, Zespoły mielodysplastyczne, Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 9 (692–701)
Viniou 2002	Nora Viniou Eleni Plata Evangelos Terpos Eleni Variami John Meletis George Vaiopoulos Dimitris Loukopoulos Georgia Chatzidimitriou Xenophon Yataganas, Danazol Therapy for Thrombocytopenia

	in Patients with Myelodysplastic Syndromes , Acta Haematol 2002;107:234–236
Warzocha 2010	Krzysztof Warzocha, Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q), Hematologia 2010, tom 1, nr 1, 71–79
Wong 1991	Kee-Lam Wong, Danazol in Treatment of Lupus Thrombocytopenia, Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology (1991) 9: 125-129
Zawilska 2009	Krystyna Zawilska, Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu, Acta Haematologica Polonica 2009, 40, Nr 4, str. 843–849
NCCN	Guidelines Myelodysplastic Syndromes Version 1.2016
NCI	Myelodysplastic Syndromes Treatment - National Cancer Institute; Updated April 2, 2015
Nordic MDS Group	Nordic MDS Group; Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia; Issue 7; 6th update, 1st of February 2014;
AHRQ 2014	AHRQ 2014; National Guideline Clearinghouse; Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes
Myelodysplastic syndromes: ESMO	Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†P. Fenaux1, D. Haase2, G. F. Sanz3, V. Santini4 & C. Buske5 on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii57–iii69, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu180 Published online 25 July 2014;
British Journal of Haematology	British Journal of Haematology, 2014; Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes
American Society of Hematology	American Society of Hematology Hematology 2013; Current management of immune thrombocytopenia
ABSTRAKTY:	
Ahn 1990	Acta Haematol. 1990;84(3):122-9. Efficacy of danazol in hematologic disorders. Ahn YS.
Aviles 1989	Arch Invest Med (Mex). 1989 Apr-Jun;20(2):183-8. Randomized study of danazol vs. placebo in myelodysplastic syndromes. Avilés A, Rubio ME, Gómez J, Medina ML, González-Llaven J.
Buelli 1985	Acta Haematol. 1985;74(2):97-8. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Buelli M, Cortelazzo S, Viero P, Minetti B, Comotti B, Bassan R, Barbui T.
Buzaid 1987	Eur J Haematol. 1987 Oct;39(4):346-8. Danazol in the treatment of myelodysplastic syndromes. Buzaid AC, Garewal HS, Lippman SM, Durie BG, Katakkar SB, Greenberg BR.
Cervera 1995	J Rheumatol. 1995 Oct;22(10):1867-71. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, Enkerlin HL, Fernandez M, Medina F, Fraga A, Miranda JM.
Chanannon 1994	Cancer. 1994 Jun 15;73(12):3073-80. A review of 76 patients with myelodysplastic syndromes treated with danazol. Chabannon C, Molina L, Pégourié-Bandelier B, Bost M, Léger J, Hollard D.
Choudhry 1995	Int J Hematol. 1995 Apr;61(3):157-62. Vinblastine and danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Choudhry VP, Kashyap R, Ahlawat S, Pati HP.
Fenaux 1990	Nouv Rev Fr Hematol. 1990;32(2):143-6. The role of danazol in the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. A report of 22 cases. Fenaux P, Quiquandon I, Huart JJ, Caulier MT, Bauters F.
Guan 2004	Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2004 Dec;12(6):774-8. [Low dose all-trans retinoic acid and androgen therapy for patients with myelodysplastic syndrome]. Guan M, Chen SC, Li RS, Ge CW, Zhu HL.
Guan 2009	Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009 Apr 7;89(13):919-22. [Long-term effects of androgen combined with low dose all-trans-retinoic acid on myelodysplastic syndrome: follow-up of 60 cases]. Guan M, Chen SC, Ge CW.
Kondo 1992	Int J Hematol. 1992 Jun;55(3):293-300. Danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura: the efficacy of low-medium dose therapy. Kondo H, Iseki T, Goto S, Takaso T, Ohto M, Okuda K.
Kotlarek-Haus 1987	Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch. 1987;114(6):768-76. Danazol in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to corticosteroids. Kotlarek-Haus S, Podolak-Dawidziak M.
Letendre 1995	Am J Hematol. 1995 Apr;48(4):233-6. Myelodysplastic syndrome treatment with danazol and cis-retinoic acid. Letendre L, Levitt R, Pierre RV, Schroeder G, Krook JA, Mailliard JE, Morton RF, Tschetter LK.
Marini 1988	Eur J Cancer Clin Oncol. 1988 Sep;24(9):1481-9. Therapeutic efficacy of danazol in myelodysplastic syndromes. Marini B, Bassan R, Barbui T.
Marwaha 1990	Pediatr Hematol Oncol. 1990;7(2):193-8. Danazol therapy in immune thrombocytopenic purpura. Marwaha RK, Singh RP, Garewal G, Marwaha N, Prakash D, Sarode R.
Mazzucconi 1987	Acta Haematol. 1987;77(1):45-7. Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. Mazzucconi MG, Francesconi M, Falcione E, Ferrari A, Gandolfo GM, Ghirardini A, Tirindelli MC.
Nozaki 1990	Rinsho Ketsueki. 1990 Oct;31(10):1750-1. [Low-dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura]. Nozaki H, Tanaka K, Yonekura S, Shimizu M, Komatsuda M, Nagao T, Arimori S.
Schiavotto 1993	Haematologica. 1993 Nov-Dec;78(6 Suppl 2):29-34. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero

Danazol we wskazaniach pozarejestacyjnych BP.434.10.2016

	F.
Stadtmauer 1991	Br J Haematol. 1991 Apr;77(4):502-8. Danazol treatment of myelodysplastic syndromes. Stadtmauer EA, Cassileth PA, Edelstein M, Abrahm J, Schreiber AD, Nowell PC, Cines DB.
Wattel 1994	Br J Haematol. 1994 May;87(1):205-8. Androgen therapy in myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia: a report on 20 cases. Wattel E, Cambier N, Caulier MT, Sautière D, Bauters F, Fenaux P.
Weinblatt 1988	Am J Dis Child. 1988 Dec;142(12):1317-9. Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura. Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J.
West 1988	Ann Intern Med. 1988 May;108(5):703-6. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. West SG, Johnson SC.