



## **Rekomendacja nr 193/2014**

**z dnia 4 sierpnia 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

#### **w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie interferonu beta-1a w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C11.8, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie interferonu beta-1a w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C11.8 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx) – zmiany przekraczające granice części nosowej gardła).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii interferonem beta-1a w leczeniu nowotworów złośliwych przekraczających granice części nosowej gardła, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność wnioskowanej substancji w omawianym wskazaniu. Odnalezione badania były jednoramienne, bez grupy kontrolnej oraz dotyczyły zastosowania interferonu beta-1a, jako terapii adjuwantowej.

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wymieniają interferonu beta-1a, jako opcji terapeutycznej we wnioskowanym wskazaniu.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie interferonu beta-1a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów: C11.8 (nowotwór złośliwy – zmiany przekraczające granice części nosowej gardła), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

#### **Problem zdrowotny**

Występowanie nowotworów w omawianej lokalizacji wydaje się być związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Odróżnia to nowotwory w tej lokalizacji od pozostałych raków głowy i szyi, gdzie



główną rolę przypisuje się paleniu i spożywaniu alkoholu. W klasyfikacji World Health Organization wyróżnia się 3 typy raka nosowej części gardła: raka rogowaciejącego (grupa I), raka nierogowaciejącego (grupa II) i raka niezróżnicowanego (grupa III). Co ważne, raki te są szczególnie wrażliwe na chemioterapię i napromienianie.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów, jak endogeny ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany, jak białko naturalne.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Interferon beta-1a znajduje zastosowanie, jako terapia adjuwantowa po wcześniejszych liniach leczenia (chemio- i radioterapia), stąd nie zdefiniowano komparatorów.

### **Skuteczność kliniczna**

W ramach przeglądu systematycznego baz danych, zidentyfikowano 4 publikacje, raportujące wyniki trzech badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, dotyczących stosowania interferonu-beta-1a w terapii nowotworów nosowej części gardła.

Interferon beta w ramach włączonych do analizy badań był stosowany, jako terapia adjuwantowa po wcześniejszej chemio- i radioterapii. W związku z tym, uzyskane efekty zdrowotne odnoszą się do całości zastosowanej terapii i nie wynikają tylko z terapii interferonem.

Publikacja Mertens 1997 przedstawia wyniki dla 22 pacjentów włączonych do badania NPC-91, którego celem była ocena skuteczności terapii łączonej obejmującej: chemioterapię poprzedzającą radioterapię, radioterapię oraz adjuwantową terapię interferonem beta (brak informacji odnośnie typu interferonu), w terapii zaawansowanych nowotworów części nosowej gardła. Utrzymującą się remisję uzyskano u 20 pacjentów i trwała ona od 5 do 52 miesięcy (mediana 32 miesiące). Odsetek przeżycia bez zdarzeń negatywnych wyniósł 91% (20/22) w 62 miesiącu obserwacji.

U dwóch pacjentów stwierdzono słabą odpowiedź na leczenie – u pierwszego stwierdzono progresję nowotworu podczas chemioterapii, natomiast u drugiego odpowiedź na leczenie była nieznaczna. Mimo poddania pacjentów dalszej radioterapii (z powodu progresji nowotworu), pacjenci zmarli po 5 i 9 miesiącach od postawienia diagnozy.

U pozostałych pacjentów (n=2), po zastosowaniu chemioterapii uzyskano dobrą odpowiedź kliniczną. Po zakończeniu radioterapii pacjenci utrzymali pełną remisję kliniczną i radiologiczną.

Publikacja Mertens 2005 przedstawia wyniki badania NPC-91 za okres 1992 - 2003, obejmujące 59 pacjentów (58 z wysokim ryzykiem), z diagnozą nowotworu złośliwego części nosowej gardła.

Pacjenci, którzy otrzymali pełne 3 cykle chemioterapii neoadjuwantowej (n=56), uzyskali dobrą odpowiedź na leczenie, a pełną odpowiedź (brak obecności guza w badaniu MRI) uzyskało 14% pacjentów z tej grupy. Pozostała część (84% pacjentów) uzyskała odpowiedź częściową.

72% pacjentów uzyskało całkowitą remisję po ukończeniu chemio- i radioterapii. Niemniej jednak, po zakończeniu terapii interferonem, 57 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (włączając pacjenta, który z powodu kardiotoxyczności otrzymał tylko jeden cykl chemioterapii), i 1 pacjent z grupy niskiego ryzyka uzyskali całkowitą remisję. Pierwszą całkowitą remisję trwającą przez okres 10-108 miesięcy (mediana 47,6 miesięcy, CI: 36,7-53,4), uzyskano u 54 pacjentów. Średni okres przeżycia wyniósł

23,45 miesięcy (SE=0,40 miesiąca), a średnie przeżycie całkowite wyniosło 60,13 miesięcy (SE=1,70 miesiąca).

Przeżycie wolne od choroby oszacowano na poziomie 91%, natomiast całkowity współczynnik przeżycia wyniósł 95%.

Celem Badania Wolff 2010 była ocena skuteczności terapii po długim okresie obserwacji u pacjentów z diagnozą nowotworu części nosowej gardła i poddanych radio(chemio)terapii. W okresie od lutego 1992 do lipca 2008 terapii poddano 26 dorosłych (21 mężczyzn, 5 kobiet), z diagnozą nowotworu części nosowej gardła (17 rak kolczystokomórkowy skóry, 9 rak niezróżnicowany), bez przerzutów odległych.

Po medianie okresu obserwacji wynoszącym 96 miesięcy (zakres 9-198 miesięcy), wszyscy pacjenci poddani terapii interferonem żyli na dzień zakończenia okresu obserwacji. U jednego z tych pacjentów stwierdzono lokoregionalny nawrót choroby po okresie 36,8 miesięcy. Pacjenta poddano ratującej chemioterapii, która okazała się skuteczna.

Celem badania Buehrlen 2012 była ocena skuteczności terapii łączonej obejmującej chemioterapię, radioterapię i terapię interferonem beta-1a u pacjentów z diagnozą nowotworu części nosowej gardła. W badaniu trwającym do 2003 do 2010 roku uczestniczyło 45 pacjentów (w wieku 8-20 lat). Spośród nich, u jednego zdiagnozowano nowotwór stopnia II, a u pozostałych 44 pacjentów stopnia III i IV.

Odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR – *very good partial response*), uzyskało 41,5% pacjentów po neoadjuwantowej chemioterapii i 79% pacjentów po radioterapii. Po zakończeniu terapii interferonem, tylko dwóch pacjentów nie uzyskało CR lub VGPR, a u 10 pacjentów wynik badania MRI wykazał niewielkie zmiany. W trakcie dalszej obserwacji, u części pacjentów, zmiany uległy zmniejszeniu i utrzymały się bez dalszej progresji.

Odsetek przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń (EFS – *event free survival*), po medianie czasu obserwacji równym 30 miesięcy (zakres 6-95 miesięcy), wyniósł 92% (95% CI: 77,9-97,5%), natomiast całkowity współczynnik przeżycia (OS) wyniósł 97% (95% CI: 80,9-99,6%).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie analizowano badań odnoszących się do skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rebif (zawierającego w swoim składzie interferon beta-1a), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek należały: neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie interferonu-beta-1a wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się do uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, całkowitej remisji, przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez zdarzeń negatywnych.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną interferonu beta-1a z komparatorem w populacji zgodnej z wnioskowaną, nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania interferonu beta-1a dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Wyniki analizy wskazują, iż z perspektywy płatnika publicznego, stosowanie interferonu beta-1a będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden tydzień terapii średnio o 514,87 PLN (99,33–935,55 PLN)..

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2011-2013 nie składano wniosków na refundację interferonu beta 1a we wskazaniu (C11.8). W związku z powyższym nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowym wskazaniu.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet, z perspektywy płatnika publicznego, finansowanie interferonu beta-1a w ramach chemioterapii opartej o podawanie interferonu beta-1a w terapii nowotworu złośliwego części nosowej gardła (ICD-10: C11), będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 1,6 mln PLN (0,8–2,1 mln PLN)..

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

We wskazaniu nowotwory części nosowej gardła, opcje terapeutyczne obejmują radioterapię, chemioterapię, a w wybranych przypadkach również leczenie chirurgiczne.

Radioterapia jest podstawową metodą terapeutyczną stosowaną na każdym stopniu zaawansowania choroby. Chemioterapia (w tym opartą o schematy łączone) oraz chemioterapia adjuwantowa znajduje miejsce w terapii choroby na II i dalszych stopniach zaawansowania.

Odnalezione rekomendacje kliniczne (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, National Comprehensive Cancer Network 2013, National Cancer Institute 2012, European Society for Medical Oncology 2012, British Association of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery 2011), nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania interferonu beta-1a, jednak przegląd badań pierwotnych wskazał miejsce interferonu alfa-1b w terapii adjuwantowej po zastosowaniu radio- i chemioterapii na wcześniejszych etapach leczenia.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7.07.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie interferonu beta-1a w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C11.8, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 243/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu beta-1a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C11.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

## **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 243/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu beta-1a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C11.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-RK-431-25/2014. Interferon beta-1a, a rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C11.8. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej