



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Peginterferonum alfa-2a

we wskazaniu:

chłoniaki skórne T-komórkowe
(ICD-10 C.84, C84.0, C84.1)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Nr: WS.4320.14.2019

Data ukończenia: 18.12.2019 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
CHOP	Chemioterapia skojarzona
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTCL	Chłoniaki skórne T-komórkowe
EAN	ang. European Article Number – Europejski Kod Towarowy
ECP	Fotofereza pozaustrojowa
EMA	Europejska Agencja Leków
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFN-α	interferon alfa
MF	ziarniniak grzybiasty
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	Narodowa Kompleksowa Sieć Nowotworowa Stanów Zjednoczonych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
pcALCL	pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T
PEG	(bis-monometoksygliholu polietylenowego)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUVA	Fotochemioterapia
ULN	górna granica normy
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UVB	naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym
WBC	liczba białych krwinek w badaniu diagnostycznym
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
3. Problem decyzyjny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
3.1.1. Chłoniaki skórne T-komórkowe	6
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Charakterystyka ocenianej technologii.....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	10
5. Rekomendacje i wytyczne	11
5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	11
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	13
6. Wskazanie dowodów naukowych	14
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
6.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	14
6.1.1.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy	15
6.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	15
6.1.3. Komentarz Agencji.....	16
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	17
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	17
7.2. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	18
8. Kluczowe informacje i wnioski	19
9. Źródła.....	21
10. Załączniki.....	23
10.1. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających oceniane substancje czynne.....	23
10.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	24
10.3. Wyszukiwanie publikacji.....	25
10.4. Strategie wyszukiwania	25
10.5. Schemat selekcji badań	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2019.12.05
PLR.4604.1563.2019.AP

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Peginterferonum alfa-2a

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.

- Chłoniaki skórne T-komórkowe (ICD-10 C.84, C.84.0, C.84.1)

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

Peginterferonum alfa-2a

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Nd.

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

- Chłoniaki skórne T-komórkowe (ICD-10 C.84, C.84.0, C.84.1)

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 *ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn. zm.), Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania substancji czynnej *peginterferonum alfa-2a* w zakresie wskazania klinicznego: chłoniaki skórne T-komórkowe (ICD-10 C.84, C.84.0, C.84.1).

Dodatkowo, na podstawie art. 30 ust. 1 *ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, Minister Zdrowia zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej *peginterferonum alfa-2a* w ww. wskazaniu, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji.

Ze względu na ograniczenia czasowe, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych oraz oszacowania wydatków płatnika publicznego dla wnioskowanej substancji czynnej.

Wystąpiono z prośbą o opinie do Konsultanta Krajowego z dziedziny onkologii klinicznej oraz Konsultanta Krajowego z dziedziny hematologii. Do dnia przekazania opracowania nie otrzymano żadnej opinii.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Chłoniaki skórne T-komórkowe

W zleceniu Ministra Zdrowia jako populację docelową wskazano pacjentów, z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi (dalej: CTCL), z wyszczególnieniem kodów ICD-10:

- ICD10 C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T
- ICD10 C84.0 – Ziarniak grzybiasty
- ICD10 C84.1 – Choroba Sezary'ego.

Definicja

Chłoniaki to nowotwory układu chłonnego, z reguły przybierające formę zlokalizowaną w węzłach chłonnych, w których często uzyskuje się bardzo dobre wyniki leczenia. Chłoniak skórny T-komórkowy (CTCL), jest „nietypowy”, gdyż pierwotnie pojawia się w skórze (a nie w węzłach chłonnych) i, choć często ma stosunkowo powolny przebieg, to całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. CTCL zazwyczaj przyjmuje postać plam lub blaszek na skórze, jednak wraz z postępem choroby często przechodzi w postać guzowatą. W zaawansowanym stadium przyczynia się do zajęcia węzłów chłonnych, jak również innych organów. Chłoniak skórny T-komórkowy prowadzi do występowania owrzodzeń skórnych, uciążliwego świądu skóry, bólu, które znacząco wpływają na obniżenie jakości i komfortu życia. CTCL należy do chorób rzadkich, z częstością występowania poniżej progu przyjętego przez Europejską Agencję Leków (mniej niż 5 chorych na 10 000 osób).

[Hematoonkologia 2019]

Klasyfikacja

W obowiązującej klasyfikacji pierwotnych chłoniaków skóry wyróżnia się 19 jednostek chorobowych, które określane są w oparciu o obraz kliniczny i zmiany patologiczne. Wśród nich 13 jednostek dotyczy chłoniaków z komórek T i są to:

- ziarniniak grzybiasty;
- warianty ziarniniaka grzybiastego lub jego podtypy:
 - odmiana folikulotropowa;
 - siatkowica pagetoidalna;
 - ziarniniakowe zwiotczenie skóry;
- zespół Sézary'ego;
- pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+:
 - lymphomatoid papulosis;
 - pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+;
- białaczka lub chłoniak z komórek T u dorosłych;
- chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej;
- pierwotnie skórny chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy;
- pierwotne chłoniaki skórne z obwodowych komórek T:
 - pierwotnie skórny, agresywny chłoniak z cytotoksycznych limfocytów T CD8+ z cechami epidermotropizmu,
 - pierwotnie skórny chłoniak z komórek T gamma-delta,
 - pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak z drobnych lub średnich komórek T CD4+.

[APD 2014]

Etiologia i patogeneza

Źródłem procesu nowotworowego w przypadku tego rodzaju nowotworów jest niekontrolowany wzrost limfocytów T, czyli komórek odpowiedzialnych za komórkowe reakcje odpornościowe mające na celu likwidację „zagrożenia”. Pierwotnym miejscem powstania procesu nowotworowego w przypadku CTCL są limfocyty znajdujące się w skórze, jednak za pośrednictwem układu limfatycznego komórki chłoniaka mogą czasami rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych przez naciek chłoniakowy i/lub zająć narządów wewnętrznych. Do najczęściej występujących typów CTCL należą ziarniniak grzybiasty (MF), Lymphomatoid papulosis (bardzo łagodny przebieg choroby) oraz pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL).

Ziarniniak grzybiasty

Zazwyczaj rozrasta się bardzo powoli i atakuje prawie wyłącznie skórę. Dzięki leczeniu pozostaje pod kontrolą latami. W początkowym stadium choroba nie powoduje skrócenia życia pacjenta.

Pomimo że istnieje kilka stadiów ziarniniaka grzybiastego, nie musi on koniecznie przekształcić się w kolejne stadium. U niektórych pacjentów może jednak rozprzestrzeniać się do innych części organizmu.

Zespół Sezary'ego

Jest to zaawansowane stadium chłoniaka skórniego T-komórkowego. Duże obszary skóry są zajęte, pokryte czerwonymi, łuszczącymi się zmianami.

Skóra może bardzo swędzieć oraz sprawiać wrażenie pogrubionej.

Węzły chłonne są powiększone; a we krwi pojawiają się atypowe limfocyty.

[Hematoonkologia 2019a]

[IHIT 2014]

Rozpoznanie choroby

W większości przypadków CTCL wstępna diagnoza ustalana jest przez dermatologa wraz z patomorfologiem.

Podstawowym badaniem umożliwiającym rozpoznanie CTCL jest ocena histopatologiczna skóry, sporadycznie uzupełniana histopatologiczną oceną węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu. W przypadku podejrzenia CTCL dodatkowo należy wykonać ocenę immunofenotypową, która daje możliwość zaklasyfikowania chłoniaka do grupy chłoniaków z komórek T, B lub NK. W sytuacjach wątpliwych, gdy podstawowy panel badań nie daje jednoznacznego rozpoznania CTCL, można go uzupełniać również badaniami pomocniczymi, np. badania molekularne, badania obrazowe: rentgenowskie – RTG, tomografii komputerowej – TK.

Rozpoznanie CTCL uzupełnia się również o ocenę rozległości zmian skórnych, stopień ich zaawansowania klinicznego, jak również ocenę czynników wpływających na rokowanie. Przeprowadzenie tak dokładnej diagnostyki jest kluczowe w doborze odpowiedniej metody terapii, jak również w ocenie skuteczności zastosowanego leczenia.

[Hematoonkologia 2019a]

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

CTCL charakteryzuje odmienny przebieg kliniczny w porównaniu do „klasycznych” chłoniaków układowych. Większość pacjentów doświadcza objawów skórnych (wykwity skórne, świąd) od wczesnego stadium choroby. Oznaki te są jednak niespecyficzne i niejednokrotnie mogą być mylone z innymi schorzeniami skóry (m.in.: atopowe zapalenie skóry, łuszczyca czy reakcje alergiczne). W późniejszych stadiach CTCL dochodzi do zajęcia przez zmiany chłoniakowe węzłów chłonnych i innych organów. W zaawansowanych stadiach choroby obserwuje się m.in.: występowanie owrzodzeń, wtórnych zakażeń bakteryjnych na zmianach skórnych, powiększonych węzłów chłonnych, jak również uciążliwego świądu skóry oraz bólu.

Przebieg kliniczny choroby jest powolny, wieloletni, w związku z czym kluczowe znaczenie ma utrzymanie jak najlepszej jakości życia pacjenta. Z uwagi na bardzo silną manifestację skórą w postaci licznych zmian rumieniowo-łuszczących, naciekowych, sinoczerwonych guzów z tendencją do tworzenia masywnych owrzodzeń choroba bardzo szybko prowadzi do poczucia braku samoakceptacji przez chorych i wycofania się przez nich z funkcjonowania w otoczeniu.

[Hematoonkologia 2019a]

Ziarniak grzybiasty należy do chłoniaków o wieloletnim przebiegu, a całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. Rokowanie zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują

<10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97-98%. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym., w którym zmiany obejmują >10% powierzchni skóry, 10 letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat. Transformacja MF do chłoniaka agresywnego wiąże się z pogorszeniem rokowania, a średni czas przeżycia chorych od momentu transformacji wynosi 11-36 miesięcy.

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ przeważnie ma dobre rokowanie, a ponad 90% chorych osiąga 10-letnie przeżycie.

[OT.4311.11.2019]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ całkowita liczba pacjentów z rozpoznaniem C84, C84.0, C84.1 w latach 2016–2018 wynosiła od 1557 do 1624 osób.

Tabela 1. Liczebność populacji z rozpoznaniem C84, C84.0, C84.1.

Rok	Rozpoznanie			Suma rozpoznań – indywidualne nr PESEL
	C84	C84.0	C84.1	
2016	1266	621	77	1624
2017	1339	606	83	1672
2018	1174	599	86	1557

Źródło: baza danych NFZ

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Kwas walproinowy i pochodne kwasu walproinowego	
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/ml Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/ml Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/ml Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 mcg/0,5ml Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml
Kod ATC	L03AB11
Substancja czynna	<i>Peginterferonum alfa-2a</i>
Wskazanie zarejestrowane	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Wnioskowane wskazanie	Chłoniaki skórne T-komórkowe (ICD-10 C84, C84.0, C84.1)
Droga podania	Roztwór do wstrzykiwań
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksygl kolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000. (ChPL Pegasys)
Dopuszczenie do obrotu**	20 czerwca 2002 (EMA)

* Pełne informacje dot. opakowań oraz kodów EAN zawarto w rozdziale *Załączniki*.

Źródło: ChPL dla wymienionych produktów leczniczych.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancja czynna *Peginterferonum alfa-2a* była przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu (pismo z dnia 15.05.2019, znak: PLA.4604.471.2019.5.JK).

W raporcie Agencji (OT.4320.8.2019) poddawane ocenie były dwie substancje: *peginterferonum alfa-2a* oraz *peginterferonum alfa-2b*, w szerszym zakresie wskazań, uwzględniając w tym wskazania zgodne z przedmiotowym zleceniem, tj.:

- ICD10 C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T
- ICD10 C84.0 – ziarniak grzybiasty
- ICD10 C84.1 – choroba Sezary'ego.

W opinii Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku, brak jest zasadności objęcia refundacją leków zawierających ww. substancję czynną we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym zgodnych z przedmiotowym zleceniem. W uzasadnieniu wskazano, iż nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w poszczególnych wskazaniach wymienionych w zleceniu. Wskazano jednocześnie fakt, iż w przypadku pozytywnej decyzji, niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu.

Rada Przejrzystości również uzasadniła swoją opinię faktem, iż pacjenci mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.

Należy wskazać, iż dnia 17 lipca 2019 roku, producent interferonu alfa-2a, dnia 17 lipca 2019 opublikował informację o stopniowym wycofywaniu produktu *Roferon-A* z poszczególnych krajów oraz wstrzymaniu dystrybucji leku w Polsce. Dodatkowo, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu w Polsce straciło ważność z dniem 1.07.2019 r.

[Roche 2019]

Podkreślenia wymaga fakt, iż w aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ z dnia 23.10.2019 żaden produkt leczniczy zawierający interferon alfa-2a nie jest finansowany ze środków publicznych.

Na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych brak jest innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa-2a.

[Obwieszczenie Prezesa URPLW MiPB]

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019, wśród wskazań (wynikających ze zlecenia MZ), w Polsce refundowane są leki, zawierające następujące substancje czynne (tożsame dla wszystkich wskazań): *bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, gemcytabinum, gemcytabinum, ifosfamidum, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, thiotepum, tioguaninum, vincristinum, plerixaforum, mitoxantronum*.

Jednocześnie, leczenie ziarniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego dostępne jest w ramach programu lekowego B.66 „Leczenie beksarotenem ziarniaka grzybiastego lub zespołu Sézary'ego (ICD-10: C84.0, C84.1)” przy pomocy beksarotenu.

Z uwagi na brak informacji w wytycznych o zastosowaniu pegylowanej formy interferonu alfa-2a, wybór potencjalnych technologii alternatywnych oparto na podstawie informacji dotyczących zastosowania niepegylowanej formy interferonu.

W wytycznych NCCN 2019 dotyczących leczenia pierwotnych chłoniaków skórnych, jako leczenie systemowe, wskazano zastosowanie interferonu alfa w monoterapii. Wśród innych substancji leczniczych możliwych do zastosowania w analizowanym wskazaniu zidentyfikowano:

- brentuximab vedotin,
- beksaroten,
- metototreksat,
- mogamulizumab,
- romidepsyna,
- worinostat.

Wśród wymienionych powyżej substancji czynnych obecnie w Polsce finansowane są metotrekstat (kategoria A1 – leki dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, odpłatność: ryczałt lub bezpłatny do limitu w przypadku nowotworów złośliwych) oraz beksaroten (w ramach programu lekowego B.66), w związku z powyższym technologie te uznano za komparatory dla peginterferonu alfa-2a w analizowanym wskazaniu.

5. Rekomendacje i wytyczne

5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniższy rozdział pochodzi z raportu AOTMiT pn.: „Peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniu: innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego” (nr OT.4320.8.2019, data ukończenia: 29.05.2019 r.). Wyodrębniono informacje dotyczące zastosowania peginterferonu alfa-2 we wnioskowanych wskazaniach oraz rozszerzono o wytyczne AHS.

Zlecenie Ministra Zdrowia (z dnia 15.05.2019 r., znak: PLA.4604.471.2019.5.JK) dotyczyło przygotowania opracowania w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL dla substancji czynnych peginterferon alfa-2a oraz peginterferon alfa-2b.

W celu odnalezienia kluczowych informacji dokonano przeglądu polskich (PTOK), europejskich (ESMO) oraz amerykańskich (NCCN) wytycznych klinicznych odnoszących się do omawianych wskazań (w niniejszym raporcie rozszerzono analizę wytycznych o publikacje AHS 2019).

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowanie peginterferonu alfa-2a

ICD-10	Wskazanie:	Towarzystwo naukowe:			
		AHS 2019	ESMO	PTOK	NCCN
	C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	Nie odnaleziono informacji	Brak informacji o zastosowaniu interferonu	Brak informacji o zastosowaniu interferonu	Brak informacji o zastosowaniu interferonu
C84	C84.0 ziarniak grzybiasty	<p><u>We wczesnym stadium zaawansowania:</u></p> <p>TAK: interferon alfa (++)*</p> <p><u>W zaawansowanym stadium:</u></p> <p>TAK: interferon alfa (++++)*</p> <p>Zalecane dawkowanie (odnosi się zarówno do ziarniaka grzybiastego jak i do choroby Sezary'ego): 3–5 jm./dzień lub 3 x tydzień. Można go łączyć z PUVA, ECP i retinoidem.</p>	<p>TAK: leczenie pacjentów z rozległymi naciekami blaszkowymi i guzami, lub pacjentów opornych na terapię ukierunkowane na skórę. Połączenie interferonu z retinoidami lub PUVA.</p>	<p>TAK: zaleca się stosowanie interferonu w poszczególnych przypadkach, jednakże bez wyszczególnienia o typ. Skuteczność terapii PUVA można zwiększyć, dodając w leczeniu drugiej linii IFN-α w dawce 3–5 jm. dziennie. U pacjentów z MF w stopniu IIB–IVB zaleca się również w pierwszej linii leczenia stosowanie IFN-α.</p>	<p>TAK: odnalezione wytyczne odnoszą się zarówno do ziarniaka grzybiastego oraz choroby Sezary'ego.</p> <p>Wytyczne wymieniają możliwość zastosowania interferonu alfa.</p>
	C84.1 choroba Sezary'ego	<p>TAK: interferon alfa (++++)*</p> <p>Zalecane dawkowanie (odnosi się zarówno do ziarniaka</p>	<p>TAK: zaleca się stosowanie interferonu α w poszczególnych</p>	<p>TAK: zaleca się stosowanie interferonu w poszczególnych</p>	

ICD-10	Wskazanie:	Towarzystwo naukowe:			
		AHS 2019	ESMO	PTOK	NCCN
		grzybiastego jak i do choroby Sezary'ego): 3–5 jm./dzień lub 3 x tydzień. Można go łączyć z PUVA, ECP i retinoidem.	przypadkach, jednakże brak szczegółowych informacji.	przypadkach, jednakże brak szczegółowych informacji.	

**Uwaga: nie odnaleziono legendy dotyczącej siły zaleceń.*

Podsumowanie:

Nie odnaleziono zaleceń dotyczących stosowania pegylowanej formy interferonu alfa-2a w leczeniu pacjentów z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi, natomiast zastosowanie interferonu (bez określenia rodzaju), wskazano w leczeniu: ziarniaka grzybiastego (AHS 2019, ESMO, NCCN) oraz choroby Sezary'ego (AHS 2019, ESMO, PTOK, NCCN).

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 13.12.2019 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a stosowanego w CTCL:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.12.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: peginterferon alfa-2a, Pegasys, peginterferonum.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się jedynie do wskazań rejestracyjnych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianych produktów leczniczych w analizowanych wskazaniach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano 13 grudnia 2019 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale *Załączniki*.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez jedną osobę.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja	Chłoniaki skórne T-komórkowe (CTCL), z uwzględnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • ICD-10 C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T • ICD-10 C84.0 – Ziarniak grzybiasty • ICD-10 C84.1 – Choroba Sezary'ego.
Interwencja	Peginterferon alfa-2a
Komparatory	nie ograniczono
Punkty końcowe	nie ograniczono
Typ badań	W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych z metaanalizą i przeglądów systematycznych bez metaanalizy włączone zostaną badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy zostałyby włączone prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych do analizy zostałyby włączone inne badania oraz opisy serii przypadków.
Inne kryteria	- opracowania opublikowane w języku angielskim lub polskim; - badania przeprowadzone u ludzi.

6.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczność i bezpieczeństwa włączono jedno badanie I/II fazy (Schiller 2017), w którym jako cel wskazano określenie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dawki peginterferonu alfa-2a.

6.1.1.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki odnalezionych badań w ramach analizy klinicznej.

Badanie	Populacja	Punkty końcowe/ wyniki
<p>Schiller 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche Inc.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IIIB</p> <p><u>Cel:</u> Ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności podskórnego podania PEG-IFN α-2a. Ustalanie dawki.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • otwarte • wieloośrodkowe • prospektywne • faza I/II <p><u>Okres badań:</u> luty 2004 - grudzień 2007</p> <p><u>Interwencja:</u> podskórne podanie PEG-IFN α-2a w różnych dawkach: 180, 270, 360 μg/tydz.</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z histologicznie potwierdzonym CTCL w stadium od Ib do III w skali WHO-EORTC, ze sprawnością w skali Karnofskiego co najmniej 80%, WBC > 4.0/nl, płytki krwi > 100/nl, kreatynina < 1,5 ULN, bilirubina < 1,5 x ULN, ALT i AST < 2,5 x ULN. Wiek 18+.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z poważnymi schorzeniami kardiologicznymi, neurologicznymi, psychiatrycznymi lub innymi. Kobiety w ciąży lub podczas laktacji. Pacjenci z aktywną infekcją. Pacjenci przyjmujący leki steroidowe.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć: mężczyźni 11, kobiety 2 • średni wiek: 53 lata 	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na lek (średnio 69%) • Progresa choroby (0%) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> W czasie badania 75% pacjentów, którym podawano dawkę 180 μg, 83% pacjentów, którym podano dawkę 270 μg oraz 100% pacjentów z dawką 360 μg doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Wszystkie zaobserwowane zdarzenia niepożądane zakwalifikowano jako niezagrażające życiu.</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie • objawy grypopodobne • toksyczne działanie na wątrobę

6.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego, w których substancją czynną jest peginterferon alfa-2a przedstawiono poniżej.

W populacji pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub B, leczonych w monoterapii lub w terapii skojarzonej z rybawiryną występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- **Bardzo często** (częstość występowania: $\geq 1/10$): anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość.

Brak danych dotyczących zdarzeń niepożądanych u pacjentów z CTCL.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (według ChPL):

U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób takie jak wyobrażenia o popełnieniu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniackalny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci zakażeni wirusem HCV, u których współwystępują zaburzenia związane z używaniem substancji (alkohol, marihuana, etc.) narażeni są podczas leczenia interferonem alfa na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych lub zaostrzenia już istniejących zaburzeń psychicznych.

6.1.3. Komentarz Agencji

W celu odnalezienia informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peginterferonu alfa-2a u pacjentów z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi, przeprowadzono przegląd systematyczny, w ramach którego odnaleziono i włączono do analizy 1 otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie I/II fazy (Schiller 2017). Badanie prowadzone było na populacji 13 pacjentów (11 mężczyzn, 2 kobiety; średnia wieku 53 lata) z potwierdzonym histologicznie CTCL w stadium od Ib do III w skali WHO-EORTC. Pacjenci otrzymywali leczenie PEG-INF alfa-2a w różnych dawkach: 180 (n=4), 270 (n=6) oraz 360 (n=3) µg/tydzień. Odpowiedź na leczenie definiowaną ustąpienie zmian skórnych odnotowano u 69% pacjentów, z czego u 54% pacjentów obserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (ustąpienie 100% zmian skórnych). W badaniu nie obserwowano przypadków progresji choroby (więcej niż 25% wzrostu zmian chorobowych w skórze lub nowy góź). U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast żadne nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie zagrażające życiu. U pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane takie jak zmęczenie, objawy grypopodobne oraz toksyczne działanie na wątrobę, co jest spójne z ChPL Pegasys (peginterferon alfa-2a), w którym najczęściej występujące działania niepożądane to: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną technologię medyczną z uwzględnionymi komparatorami: beksarotenem i metotreksatem. Ze względu na ograniczenia czasowe nie przeprowadzono przeglądu systematycznego dla wybranych technologii alternatywnych, w związku z czym nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego. Należy mieć jednak na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne, które wskazują na możliwość zastosowania poszczególnych terapii w analizowanym wskazaniu, bez wskazywania która z tych technologii jest rekomendowana w pierwszej kolejności. W związku z powyższym można przypuszczać, że ostateczny wybór terapii będzie zależał od konkretnego przypadku oraz wyboru lekarza prowadzącego.

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 6. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. dla leków zawierających peginterferon-alfa-2a.

Substancja czynna	Peginterferon-alfa-2a
Nazwy handlowe	Pegasys
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wydawane z przepisu lekarza/wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1074.1, Peginterferonum alfa 2a
Zakres wskazań objętych refundacją	leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu b, leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	C92.1 - przewlekła białaczka szpikowa; D45 - czerwienica prawdziwa; D47.1 - przewlekła choroba układu wytwórczego szp ku; D75.2 - nadpłytkowość samoistna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.88), leki zawierające peginterferon alfa-2a są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach, tj. leczenie chłoniaków skórnych T-komórkowych (ICD-10 C.84, C.84.0, C.84.1).

7.2. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W związku z nieodnalezieniem informacji w ramach analizy wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a oraz brakiem opinii ekspertów w ww. zakresie, jako dawkowanie przyjęto arbitralnie dawki przedstawione w ChPL dla dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, tj. 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni. Jako populację docelową przyjęto średnią liczbę pacjentów z lat 2016-2018 z rozpoznaniem głównym, zgodnym z przedstawionym w zleceniu MZ (ICD-10: C84, C84.0, C84.1), tj. 1618 pacjentów. Jako koszty terapii przyjęto wycenę z Obwieszczenia MZ z dnia 23 października 2019 r. Oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Dane	Peginterferon alfa-2a
A. Liczebność populacji	1618
B. Dawkowanie	180 mikrogramów jeden raz w tygodniu (2 x Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml – EAN 05902768001013)
C. Okres leczenia	48 tygodni
D. Koszt jednej dawki (wg ceny hurtowej brutto)	2 x 365,74 zł = 731,48 zł
E. Koszt całej terapii jednego pacjenta (D*C)	35 111,04 zł
F. Łączne szacowane wydatki płatnika przy założeniu refundowania danej substancji u wszystkich pacjentów (E*A)	56 809 662,72 zł

Przy założeniu, że u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C84, C84.0, C84.1 zastosowane byłoby leczenie peginterferonem alfa-2a, koszt terapii trwającej 48 tygodni przy zastosowaniu dawki 180 mikrogram (dawkowanie i czas trwania terapii zgodne z ChPL dla pacjentów dorosłych z WZW B), roczny koszt poniesiony przez płatnika publicznego wynosiłby 56 809 662,72 zł. Koszt 48-tygodniowej terapii jednego pacjenta wynosiłby szacunkowo 35 111,04 zł.

Ograniczenia:

Z uwagi na brak empirycznych danych lub opinii ekspertów pozwalających na oszacowanie realnej liczebności populacji powyższe oszacowanie należy traktować jako scenariusz maksymalny, w którym wszyscy pacjenci z rozpoznaniem zgodnym ze wskazanym w zleceniu MZ, zostają poddani leczeniu lekiem Pegasys, zawierającym substancję czynną peginterferon alfa-2a.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania substancji czynnej *peginterferonum alfa-2a* w zakresie wskazania klinicznego: chłoniaki skórne T-komórkowe (ICD-10 C.84, C.84.0, C.84.1). Dodatkowo, Minister Zdrowia zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej *peginterferonum alfa-2a* w ww. wskazaniu, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji.

Substancja czynna *Peginterferonum alfa-2a* była przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. W opinii Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku, brak jest zasadności objęcia refundacją leków zawierających ww. substancję czynną we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym zgodnych z przedmiotowym zleceniem. W uzasadnieniu wskazano, iż nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w poszczególnych wskazaniach wymienionych w zleceniu. Rada Przejrzystości również uzasadniła swoją opinię faktem, iż pacjenci mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.

Należy wskazać, iż dnia 17 lipca 2019 roku, producent interferonu alfa-2a, dnia 17 lipca 2019 opublikował informację o stopniowym wycofywaniu produktu *Roferon-A* z poszczególnych krajów oraz wstrzymaniu dystrybucji leku w Polsce. Dodatkowo, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu w Polsce straciło ważność z dniem 1.07.2019 r. Na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych brak jest innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa-2a.

Problem zdrowotny

Chłoniaki to nowotwory układu chłonnego, z reguły przybierające formę zlokalizowaną w węzłach chłonnych, w których często uzyskuje się bardzo dobre wyniki leczenia. Chłoniak skórny T-komórkowy (CTCL), jest „nietypowy”, gdyż pierwotnie pojawia się w skórze (a nie w węzłach chłonnych) i, choć często ma stosunkowo powolny przebieg, to całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. CTCL zazwyczaj przyjmuje postać plam lub blaszek na skórze, jednak wraz z postępem choroby często przechodzi w postać guzową. W zaawansowanym stadium przyczynia się do zajęcia węzłów chłonnych, jak również innych organów. Chłoniak skórny T-komórkowy prowadzi do występowania owrzodzeń skórnych, uciążliwego świądu skóry, bólu, które znacząco wpływają na obniżenie jakości i komfortu życia. CTCL należy do chorób rzadkich, z częstością występowania poniżej progu przyjętego przez Europejską Agencję Leków (mniej niż 5 chorych na 10 000 osób). W obowiązującej klasyfikacji pierwotnych chłoniaków skóry wyróżnia się 19 jednostek chorobowych, które określane są w oparciu o obraz kliniczny i zmiany patologiczne. Wśród nich 13 jednostek dotyczy chłoniaków z komórek T.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019, wśród wskazań wynikających ze zlecenia MZ, w Polsce refundowane są leki, zawierające następujące substancje czynne (tożsame dla wszystkich wskazań): *bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, gemcytabinum, gemcytabinum, ifosfamidum, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, thiotepum, tioguaninum, vincristinum, plerixaforum, mitoxantronum*, oraz dostępny w ramach programu lekowego „B.66 – leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary’ego (ICD-10: C84.0, C84.1)” – beksaroten.

Skuteczność kliniczna

W celu odnalezienia informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peginterferonu alfa-2a u pacjentów z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi, przeprowadzono przegląd systematyczny, w ramach którego odnaleziono i włączono do analizy 1 otwarte, wieloośrodkowe, prospektywne badanie I/II fazy (Schiller 2017). Badanie prowadzone było na populacji 13 pacjentów (11 mężczyzn, 2 kobiety; średnia wieku 53 lata) z potwierdzonym histologicznie CTCL w stadium od Ib do III w skali WHO-EORTC. Pacjenci otrzymywali leczenie PEG-INF alfa-2a w różnych dawkach: 180 (n=4), 270 (n=6) oraz 360 (n=3) µg/tydzień. W badaniu brak było komparatora. U 69% pacjentów była odpowiedź na leczenie, z czego u 54% całkowita odpowiedź. Nie zaobserwowano żadnego przypadku progresji choroby.

Analiza bezpieczeństwa

U wszystkich pacjentów w badaniu Schiller 2017 wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast żadne nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie zagrażające życiu (raportowane zdarzenia niepożądane: zmęczenie, objawy grypopodobne oraz toksyczne działanie na wątrobę).

W ChPL Pegasys wskazano, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi NFZ, średnia liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym ze wskazanym w zleceniu MZ w ciągu ostatnich 3 lat (2016-2018) wynosiła 1618 pacjentów. Przy założeniu, że u wszystkich pacjentów zastosowane byłoby leczenie peginterferonem alfa-2a, koszt terapii trwającej 48 tygodni przy zastosowaniu dawki 180 µg (dawkowanie i czas trwania terapii zgodne z ChPL Pegasys dla pacjentów dorosłych z WZW typu B), roczny koszt poniesiony przez płatnika publicznego wynosiłby 56 809 662,72 zł.

Koszt 48 tygodniowej terapii jednego pacjenta wynosiłby szacunkowo 35 111,04 zł.

Z uwagi na brak empirycznych danych lub opinii ekspertów pozwalających na oszacowanie realnej liczebności populacji powyższe oszacowanie należy traktować jako scenariusz maksymalny, w którym wszyscy pacjenci z rozpoznaniem zgodnym ze wskazanym w przedmiotowym zleceniu MZ, zostają poddani leczeniu lekiem Pegasys, zawierającym substancję czynną peginterferon alfa-2a.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono zaleceń dotyczących stosowania pegylowanej formy interferonu alfa-2a w leczeniu pacjentów z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi. Odnaleziono informację dotyczące stosowania niepegylowanej formy interferonu w ocenianych wskazaniach. Stosowanie interferonu w leczeniu ziarniaka grzybiastego zalecane jest przez: AHS, ESMO oraz NCCN, natomiast w leczeniu choroby Sazary'ego: AHS, ESMO, PTOK oraz NCCN.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego w analizowanych wskazaniach.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Schiller 2017	Schiller M. et.al, Dose-Escalation Study Evaluating Pegylated Interferon Alpha-2a in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma, J Eur Acad Dermatol Venereol, 31: 1841-1847. doi:10.1111/jdv.14366
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AHS 2019	Alberta Health Services, Clinical Practice Guideline LYHE-002, Version 12, Lymphoma, 2019 https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf [18.12.2019]
ESMO	Opracowanie analityczne pn."Peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniu innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego" OT.4320.8.2019
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Primary Cutaneous Lymphomas, version 2.2019 – December 17, 2018 http://med.stanford.edu/content/dam/sm/cutaneouslymphoma/documents/2018_Dec_primary_cutaneous.pdf [18.12.2019]
PTOK	Opracowanie analityczne pn."Peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniu innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego" OT.4320.8.2019
Pozostałe publikacje	
APD 2014	Analiza problemu decyzyjnego, Targretin (beksatoren) w leczeniu chorych z zaawansowanym chłoniakiem skórny T-komórkowym, z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/275/AW/275_AOTM_BP_4351_3_2014_Targretin_AW_APD_2014.12.06.pdf [18.12.2019]
ChPL Pegasys	Charakterystyka produktu leczniczego Pegasys
Hematoonkologia a 2019	Hematoonkologia, „Chłoniaki, których nie znamy. Problem, którego nie widzimy” Rusza pierwsze w Polsce badanie jakości życia chorych z chłoniakiem skórny T-komórkowym (CTCL), 2019 https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3237-chloniaki-ktorych-nie-znamy-problem-ktorego-nie-widzimy-rusza-pierwsze-w-polsce-badanie-jakosci-zycia-chorych-z-chloniakiem-skornym-t-komorkowym-ctcl [18.12.2019]
Hematoonkologia a 2019a	Hematoonkologia, Chłoniaki, których nie znamy. Problem, którego nie widzimy - podstawowe informacje, 2019 https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3238-chloniaki-ktorych-nie-znamy-problem-ktorego-nie-widzimy-podstawowe-informacje [18.12.2019]
IHIT 2014	Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Chłoniak skórny T-komórkowy, 2019 http://bip.ihit.waw.pl/chloniak-skorny-t-komorkowy.html [18.12.2019]
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.
Obwieszczenie Prezesa URPLW MiPB	Obwieszczenie Prezesa URPLW MiPB z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
OT.4311.11.2019	Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórny chłoniak T-komórkowy (ICD-10: C84)” http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/066/AWA/66_OT.4311.11.2019_Adcetris_[brentuksymab_vedotin]_CTCL_BIP.pdf [18.12.2019]
OT.4320.8.2019	Opracowanie analityczne pn."Peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniu innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego"

	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/102/RPT/102_OT.4320.8.2019_peginterferony.pdf [18.12.2019]
Roche 2019	Roche, Informacja dotycząca produktu Roferon-A, 2019 http://roche.media.pl/65766-informacja-dotyczaca-produktu-roferon-a [18.12.2019]

10. Załączniki

10.1. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających oceniane substancje czynne

Tabela 8. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne dopuszczone do obrotu w Polsce (obwieszczenie Prezesa URPL z dnia 5 czerwca 2019 r.)

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca	Kraj wytwórcy
Pegasys	Peginterferonum alfa-2a	roztwór do wstrzykiwań	135 mcg/ml	1 fiol. 1 ml	Rpz	5909990984510	Roche Registration GmbH	Roche Pharma AG	DE
				4 fiol. 1 ml	Rpz	5909990984527			
Pegasys	Peginterferonum alfa-2a	roztwór do wstrzykiwań	180 mcg/ml	1 fiol. 1 ml	Rpz	5909990984619	Roche Registration GmbH	Roche Pharma AG	DE
				4 fiol. 1 ml	Rpz	5909990984626			
Pegasys	Peginterferonum alfa-2a	roztwór do wstrzykiwań	90 mcg/0,5 ml	1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła	Rpz	5902768001013	Roche Registration GmbH	Roche Pharma AG	DE
Pegasys	Peginterferonum alfa-2a	roztwór do wstrzykiwań	135 mcg/0,5 ml	1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła	Rpz	5909990984718	Roche Registration GmbH	Roche Pharma AG	DE
				1 wstrzykiwacz 0,5 ml	Rpz	5909990881192			
				4 amp.-strzyk. 0,5 ml + 4 igły	Rpz	5909990984725			
				4 wstrzykiwacze 0,5 ml	Rpz	5909990881208			
				12 amp.-strzyk. 0,5 ml + 12 igieł	Rpz	5909990007103			
				12 wstrzykiwaczy 0,5 ml	Rpz	5909990881222			
Pegasys	Peginterferonum alfa-2a	roztwór do wstrzykiwań	180 mcg/0,5 ml	1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła	Rpz	5909990984817	Roche Registration GmbH	Roche Pharma AG	DE
				1 wstrzykiwacz 0,5 ml	Rpz	5909990881260			
				4 amp.-strzyk. 0,5 ml + 4 igły	Rpz	5909990984824			
				4 wstrzykiwacze 0,5 ml	Rpz	5909990881277			
				12 amp.-strzyk. 0,5 ml + 12 igieł	Rpz	5909990007097			
				12 wstrzykiwaczy 0,5 ml	Rp	5909990881284			

10.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 9. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne znajdujące w B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990984718	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	534,79	561,53	561,53	LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B,	C92.1 PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA; D45 - CZERWIENICA PRAWDZIWA; D47.1 PRZEWLEKŁA CHOROBA UKŁADU WYTWÓRCZEGO SZPIKU; D75.2 NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA	bezpłatny	0
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990984817		707,99	743,39	743,39	LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C			0
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml (+igła)	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	05902768001013		348,32	365,74	365,74	LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B			0

10.3. Wyszukiwanie publikacji

10.4. Strategie wyszukiwania

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2018 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#29	Search (((((((("peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]) OR PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract]) OR polyethylene glycol-interferon alfa-2A[Title/Abstract]) OR pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract]) OR PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract]) OR PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract]) OR Pegasys[Title/Abstract]) OR L03AB11[Title/Abstract])) AND (((((Cutaneous T-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh])) OR ("Mycosis Fungoides"[Mesh]) OR Mycosis fungoides[Title/Abstract])) OR ((Sezary Syndrome[Title/Abstract]) OR "Sezary Syndrome"[Mesh]))	3
#28	Search (((((((("peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]) OR PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract]) OR polyethylene glycol-interferon alfa-2A[Title/Abstract]) OR pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract]) OR PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract]) OR PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract]) OR Pegasys[Title/Abstract]) OR L03AB11[Title/Abstract]	4176
#27	Search L03AB11[Title/Abstract]	0
#26	Search Pegasys[Title/Abstract]	134
#25	Search PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract]	27
#24	Search PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract]	98
#23	Search pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract]	234
#22	Search polyethylene glycol-interferon alfa-2A[Title/Abstract]	0
#21	Search PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract]	237
#20	Search "peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]	3988
#17	Search (((((Cutaneous T-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh])) OR ("Mycosis Fungoides"[Mesh]) OR Mycosis fungoides[Title/Abstract])) OR ((Sezary Syndrome[Title/Abstract]) OR "Sezary Syndrome"[Mesh]))	12072
#16	Search (Sezary Syndrome[Title/Abstract]) OR "Sezary Syndrome"[Mesh]	2440
#15	Search Sezary Syndrome[Title/Abstract]	1905
#14	Search "Sezary Syndrome"[Mesh]	1697
#9	Search ("Mycosis Fungoides"[Mesh]) OR Mycosis fungoides[Title/Abstract]	7135
#8	Search Mycosis fungoides[Title/Abstract]	6118
#7	Search "Mycosis Fungoides"[Mesh]	5368
#5	Search (Cutaneous T-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh]	10912
#4	Search Cutaneous T-Cell Lymphoma[Title/Abstract]	4055
#3	Search "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh]	9521

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2018 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp cutaneous T cell lymphoma/	13937
2	Cutaneous T-Cell Lymphoma.ab,kw,ti.	6233

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
3	exp mycosis fungoides/	8500
4	Mycosis fungoides.ab,kw,ti.	7606
5	exp Sezary syndrome/	3028
6	Sezary Syndrome.ab,kw,ti.	2843
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	16294
8	exp peginterferon alpha2a/	8149
9	PEG-IFN alpha-2A.ab,kw,ti.	403
10	polyethylene glycol-interferon alfa-2A.ab,kw,ti.	0
11	pegylated interferon alfa-2a.ab,kw,ti.	500
12	peginterferon alfa-2a.ab,kw,ti.	1303
13	PEG-IFN alfa-2A.ab,kw,ti.	197
14	PEG-interferon alfa-2A.ab,kw,ti.	100
15	Pegasys.ab,kw,ti.	342
16	L03AB11.ab,kw,ti.	0
17	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	8895
18	7 and 17	25

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, T-Cell, Cutaneous] explode all trees	83
#2	(Cutaneous T-Cell Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	263
#3	MeSH descriptor: [Mycosis Fungoides] explode all trees	51
#4	(Mycosis fungoides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	206
#5	MeSH descriptor: [Sezary Syndrome] explode all trees	16
#6	(Sezary Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	377
#8	(peginterferon alfa-2a):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	970
#9	(PEG-IFN alpha-2A):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	148
#10	(polyethylene glycol-interferon alfa-2A):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#11	(pegylated interferon alfa-2a):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	342
#12	(PEG-IFN alfa-2A):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	312
#13	(PEG-interferon alfa-2A):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#14	(Pegasys):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	422
#15	(L03AB11):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	1342
#17	#7 and #16	0

10.5. Schemat selekcji badań

