



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 73/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
interferonu-alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu  
ICD-10: D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia  
w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD 10: D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Dane kliniczne dotyczące zastosowania interferonu-alfa-2b w leczeniu naczynek chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków, w których jednocześnie stosowano inne metody leczenia. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie rzeczywistej skuteczności klinicznej interferonu-alfa-2b we wnioskowanym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 i D18.1 oraz podanie produktu leczniczego interferon alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem D18.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 2 października 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem: D18.1 (naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego interferon alfa-2b i sirolimus oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. Do dnia ukończenia raportu nie otrzymano danych dotyczących sirolimusu.

**Problem zdrowotny**

Naczyniaki (znamiona naczyniowe) są to rozmaite zmiany istniejące zazwyczaj od urodzenia. Powstające w wyniku bądź rozszerzenia naczyń krwionośnych (naevus flammeus), bądź rozrostu



naczyń włosowatych, tętnicznych, żylnych lub chłonnych. Rozróżnia się naczyniaki krwionośne (haemangioma) oraz naczyniaki chłonne (lymphangioma).

*Naczyniak chłonny zwykły i jamisty (Lymphangioma simplex et cavernosum)*

W naczyniaku chłonnym zwykłym wykwitami pierwotnymi są pęcherzyki, z których przy nakłuciu wydobywa się przezroczysty płyn. Odmiana jamista ma charakter głębszych, sprężystych tworów guzowatych, niekiedy pokrytych na powierzchni przezroczystymi pęcherzykami. Jeśli pęcherzyki są krwotoczne, naczyniak ma charakter mieszany (lymph-haemangioma).

Najczęstszym umiejscowieniem jest: twarz, błony śluzowe jamy ustnej oraz okolice płciowe.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Produkt leczniczy IntronA (interferon alfa-2b) jest wskazany w leczeniu: przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C; białaczki włochatokomórkowej; przewlekłej białaczki szpikowej; szpiczaku mnogim; chłoniaku grudkowym; rakowiaku; czerniaku złośliwym.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Terapia naczyniaków obejmuje stosowanie m.in.: kortykosteroidów, interferonu (alfa lub gamma) oraz chemioterapeutyków (winkrystyna lub cyklofosamid). Terapie te stosuje się pojedynczo, w leczeniu skojarzonym lub w ramach leczenia wspomagającego przy chirurgicznym zabiegu wycięcia zmiany, iniekcji bezpośrednio do zmiany, terapii laserowej lub skleroterapii.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Włączone badania raportowały wyniki terapii u pacjentów (studia przypadku/ów) z diagnozą limfangiomatozy lub zespołu Gorham-Stout, w przebiegu których występują naczyniaki chłonne.

Analiza objęła 9 pacjentów z chorobą Gorham-Stout oraz 4 pacjentów z limfangiomatozą.

W grupie pacjentów (n = 9) z chorobą Gorham-Stout, interferon-alfa-2b był stosowany w dawce od 1 mln IU/m<sup>2</sup> do maksymalnej w wysokości 3 mln IU/m<sup>2</sup>. U 8/9 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby odnoszącą się do zmian kostnych, a u dwóch pacjentów zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. U jednego z pacjentów, który nie stosował się do zaleceń lekarskich zaobserwowano progresję zmian w śledzionie oraz 3 złamania w różnych kościach długich w ciągu 1 roku od momentu przerwania terapii interferonem i bisfosfonianami. Wznowienie terapii skutkowało stabilizacją ilości i wielkości zmian w śledzionie oraz tylko 1 złamaniem w trakcie 3 letniego okresu obserwacji. W przypadku jednego pacjenta, terapia interferonem-alfa-2b spowodowała wystąpienie trombocytopenii i hepatopatii, które wymagały zaprzestania podawania leku. Pacjent wymagał zabiegu operacyjnego, a dalszą stabilizację progresji choroby uzyskano poprzez stosowanie pegylowanego interferonu-alfa-2b.

W grupie 4 pacjentów z diagnozą limfangiomatozy, zastosowanie interferonu-alfa-2b było skuteczne u 3 pacjentów (brak hospitalizacji, poprawa tolerancji wysiłku fizycznego, poprawa funkcji

oddechowych, wzrost wagi). W 1 przypadku terapia interferonem-alfa-2b okazała się nieskuteczna, a pacjent zmarł.

### **Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wartość refundacji dla produktu leczniczego interferon-alfa-2b w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D18.1 wyniosła w roku 2012 ponad 2,7 tys. PLN i ponad 3,6 tys. w roku 2013.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziony przegląd nowoczesnych metod leczenia wskazuje na farmakoterapię zarówno w terapii naczynek krwionośnych (propranolol, tymolol, atenolol, acebutolol, nadolol, takrolimus, pimekrolimus, imikwimod), jak i naczynek chłonnych (sirolimus, sildenafil).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Interferon alfa 2b, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu); Sirolimus, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 (Naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu) D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu), AOTM-RK-431-8/2014, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.