



Rekomendacja nr 56/2014

z dnia 24 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie peginterferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD10: D45, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie peginterferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD10: D45 (czerwienica prawdziwa).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w leczeniu czerwienicy prawdziwej są w Polsce dostępne i stosowane w praktyce klinicznej inne opcje terapeutyczne. Dowody potwierdzające skuteczność peginterferonu alfa-2a w tej jednostce chorobowej są niskiej jakości, pochodzą wyłącznie z badań klinicznych II fazy, serii przypadków i analiz retrospektywnych. Na chwilę obecną nie ma dowodów naukowych wysokiej jakości, tj. randomizowanych badań klinicznych III fazy, potwierdzających przewagę peginterferonu alfa-2a nad leczeniem standardowym we wnioskowanym wskazaniu.

Z uwagi na powyższe oraz fakt że międzynarodowe rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pegylowanego interferonu α -2a nie są jednolite, a oceniana technologia nie jest powszechnie finansowana ze środków publicznych w innych krajach, Prezes Agencji również nie zaleca jej finansowania w warunkach polskich.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie peginterferonu alfa-2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD10: D45, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia choroby pozostaje nieznana. Czerwienica prawdziwa występuje



z częstością 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 r.ż., średnio w wieku około 60 lat. Mniej niż 5% chorych jest w wieku poniżej 40 lat.

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo i zostać wykryta przypadkiem. W pierwszej kolejności pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością, powiększeniem śledziony i wątroby. Pacjenci mogą odczuwać bóle i zawroty głowy, uporczywy świąd skóry, zwiększoną potliwość i osłabienie. W kolejnej fazie dochodzi do zwłóknienia szpiku, ciężkiej niedokrwistości, małopłytkowości, pojawienia się ognisk metaplastji szpikowej (hematopoezy pozaszpikowej) w śledzionie i wątrobie. U około 10% chorych dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę mieloblastyczną lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Przeżycie średnie pacjentów przekracza 10 lat. Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, natomiast w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie wskutek transformacji czerwienicy w ostrą białaczkę lub samoistne zwłóknienie szpiku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

Chorych o małym ryzyku można leczyć upustami krwi (flebotomią); powinni też otrzymywać leczenie przeciwpłytkowe (kwas acetylosalicylowy lub inny lek w małej dawce). Chorzy o dużym ryzyku wymagają, poza upustami krwi, wdrożenia leczenia cytostatycznego i przeciwpłytkowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikololu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Pegasys, peginterferon α -2a jest wskazany w leczeniu:

- przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pwzw B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością ALAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby.
- przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) u dorosłych ze stwierdzonym kwasem rybonukleinowym wirusa zapalenia wątroby typu C (ang-HCV RNA) w surowicy krwi. Dotyczy to również pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne: Dacarbazinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Interferon alfa, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Melphalanum.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 9 publikacji odnoszących się do 7 badań, oceniających skuteczność pegylowanego interferonu α -2a w populacji chorych z czerwienicą prawdziwą: 4 badania II fazy, 2 retrospektywne badania obserwacyjne oraz 1 opis serii przypadków.

Odnalezione dowody naukowe średniego/niskiego stopnia wiarygodności wskazują na skuteczność peg-int α -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej. U dużej grupy pacjentów występuje odpowiedź na leczenie, a występujące działania niepożądane są najczęściej w 1-2 stopniu nasilenia.

Opracowanie eksperckie Tefferi 2014 wskazuje na dowody potwierdzające skuteczność pegylowanego interferonu α -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej przy zmniejszonej ilości działań niepożądanych w porównaniu do zwykłego interferonu.

W badaniu II fazy Quintas-Cardama 2009, 2013 dotyczącym zastosowania peg-int α -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej (PV) i nadpłytkowości samoistnej (ET), odpowiedź hematologiczna wystąpiła u 79% pacjentów z PV z czego u 76% nastąpiła odpowiedź całkowita. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej wynosiła 40 dni (3-1478).

Retrospektywne badanie obserwacyjne Stauffer 2013 oceniało długoterminową odpowiedź na leczenie pegylowanym (rekombinowanym) interferonem α -2a (peg-int α -2a) i α -2b (peg-int α -2b) chorych z PV, ET i zwłóknieniem szpiku. 70 pacjentów było leczonych peg-int α -2a, 19 pacjentów peg-int α -2b natomiast 13 pacjentów otrzymywało więcej niż jeden rodzaj interferonu. U 51 z 75 pacjentów z PV (68%) wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna z normalizacją poziomu płytek krwi i białych krwinek, hematokrytem $< 0,45$ i brakiem potrzeby wykonania upustów krwi w czasie 3 miesięcy po okresie follow-up. U 66 pacjentów (88%) nastąpiła normalizacja poziomu płytek krwi i białych krwinek.

Gowin 2012 to opis serii przypadków międzynarodowej kohorty pacjentów z PV, ET i zwłóknieniem szpiku leczonych peg-int α -2a. 20 pacjentów (20%) przerwało leczenie peg-int α -2a z powodu działań niepożądanych, 87 pacjentów (74%) przeszło cały cykl leczenia z medianą czasu trwania wynoszącą 17 miesięcy (1-92). U pacjentów wystąpiły hematologiczne lub niehematologiczne działania niepożądane w 3 lub niższym stopniu nasilenia przy czym w stopniu 3 tylko u 4 pacjentów (3%). U 7 (6%) wystąpiła anemia, u 10 (8%) wystąpiła małopłytkowość, u 7 (6%) wystąpiła leukopenia. Wśród działań niehematologicznych odnotowano: zmęczenie u 24 (20%) pacjentów, zaburzenia wątrobowe u 7 (6%) i reakcje skórne i alergiczne u 6 (5%) pacjentów. Odpowiedz całkowita lub częściowa wystąpiła u odpowiednio 30 (54%) i 18 (33%) pacjentów z PV.

Wieloośrodkowe badanie II fazy Kiladjan 2006, 2008 dotyczące zastosowania peg-int α -2a w leczeniu PV wskazuje, że po 12 miesiącach u wszystkich (37) pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie w tym u 35 (94,6%) całkowita, a u 2 (5,4) częściowa. Po okresie mediany follow-up wynoszącej 31,4 miesiąca, 29 z 37 pacjentów było leczonych tylko peg-int α -2a, natomiast 8 chorych zmieniło terapię z powodu toksycznego działania peg-int α -2a (6 pacjentów) i uzyskania tylko częściowej odpowiedzi na leczenie (2 pacjentów). Wśród 29 pacjentów leczonych tylko badaną interwencją u wszystkich utrzymuje się odpowiedź całkowita. Działania niepożądane wystąpiły u 33 (89%) pacjentów podczas pierwszych 12 miesięcy terapii. Mediana epizodów działań niepożądanych wynosiła 4 na jednego pacjenta. Wystąpił 1 przypadek działania niepożądanego o nasileniu w stopniu 3, pozostałe miały nasilenie w stopniu 1 lub 2. Najczęściej występowały: bóle mięśniowo-szkieletowe (13), podrażnienia skóry (6), astenia (6).

Badanie II fazy Jabbour 2007 oceniające peg-int α -2a w leczeniu zaburzeń mieloptoliferacyjnych przebiegu chorych, u których nie występuje chromosom Philadelphia. Wśród działań niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia najczęściej występowały: zmęczenie (9 osób, 24%), bóle mięśniowo-szkieletowe (5 osób, 13%), anemia 3-4 stopnia (2 osoby, 5%), trombocytopenia (6 osób, 16%), neutropenia (4 osoby, 11%). Z powodu toksyczności terapii 20 pacjentów (53%) zmniejszyło dawkę w trakcie terapii. U wszystkich 4 pacjentów z czerwienicą prawdziwą wystąpiła odpowiedz na leczenie: u 2 całkowita i u 2 częściowa. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 8 miesięcy (3-21), mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 24 miesiące (3->36). 2 pacjentów wyłączono z badania z powodu działań niepożądanych po średnio 31 miesiącach (24-38), 2 pozostałych kontynuuje leczenie.

Badanie II fazy Samuelsson 2006 dotyczące zastosowania peg-int α -2a w leczeniu PV i ET. Wszyscy pacjenci przeżyli do końca okresu follow-up (24 miesiące). Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wystąpieniem odpowiedzi na leczenie a: diagnozą (PV/ET), płcią i wcześniejszą terapią. Nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy w przyjmowanej dawce pomiędzy pacjentami z PV i ET. U wszystkich pacjentów wystąpiły działania niepożądane, w większości w nasileniu 1-2 stopnia, pojedyncze 3 stopnia (głównie zmęczenie i objawy grypopodobne). Wśród

19 pacjentów, którzy zostali w badaniu do końca, ośmiu zgłaszało działania niepożądane na koniec terapii. Działania niepożądane były przyczyną zaprzestania leczenia przez 16 z 23 wyłączonych pacjentów. Wśród nich występowały: zmęczenie (x6), bóle mięśniowe (x3), bóle głowy (x2), objawy grypy, depresja, tachykardia, wypadnie włosów, rumień (x1). Odnotowano wiele rezygnacji z leczenia ze względu na działania niepożądane. Łącznie z badania wypadły 23 osoby (55%). Ostatecznie po 24 miesiącach terapii w badaniu pozostało 19 pacjentów (45%) z odpowiedzią, 12 z PV i 7 z ET.

Retrospektywne badanie obserwacyjne Silver 2006 dotyczące zastosowania peg-int α -2a u pacjentów z PV wskazuje, że czas przeżycia bez progresji choroby wynosił około 10 lat (1,7-30). Częściowa odpowiedź na leczenie występowała po 6 miesiącach terapii, całkowita po 1-2 latach. Ośmiu z 55 pacjentów wycofało się z badania z powodu działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, dreszcze, gorączka, bóle głowy.

Skuteczność praktyczna

Nie wyszukiwano dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, objawy niepożądane, zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, występujące bardzo często to: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, 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

Oszacowania kosztów refundacji pegylowanego interferonu α -1a w przedmiotowym wskazaniu dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z odnalezionymi badaniami (brak wnioskowanego wskazania wśród zarejestrowanych wskazań leku), ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego i w stanowiskach eksperckich.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania pegylowanego interferonu α -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia wszystkich pacjentów z czerwienicą prawdziwą wyniósł ok. 6 mln PLN (2 mln PLN – 14 mln PLN). Zdaniem ekspertów ze względu na uciążliwość terapii będzie ona najprawdopodobniej stosowana tylko u chorych wysokiego ryzyka.

Natomiast dane NFZ za lata 2012-2013 wskazują, że w każdym roku wydano po jednej zgodzie na leczenie peginterferonem alfa-2a odpowiednio na kwoty 271 723,20 PLN i 233 092,80 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w czerwienicy prawdziwej, 5 z odnalezionych rekomendacji odnosiło się do stosowania pegylowanego interferonu α -2a w przedmiotowym wskazaniu. Były to wytyczne: American Journal of Hematology (Tefferi 2013), Nordic study group on myeloproliferative neoplasms (2009 i 2013), European LeukemiaNet (Barbui 2011 i komentarz Barbui 2012).

Pegylowany interferon α -2a jest w nich wymieniany jako:

- jedna z kolejnych linii leczenia u pacjentów z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem;
- lek pierwszego rzutu u młodych (<60 lat) pacjentów z czerwienicą prawdziwą;
- interwencja, której zastosowanie w leczeniu czerwienicy prawdziwej może wpłynąć na zwiększenie stopnia przestrzegania w trakcie terapii zaleceń lekarskich przez pacjentów (compliance).

Wskazuje się, iż forma pegylowana interferonu jest co najmniej równie efektywna jak zwykły interferon, wywołując jednocześnie mniej działań niepożądanych.

Nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych dotyczących pegylowanego interferonu α -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie peginterferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD10: D45, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 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 65/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie pegylowanego interferonu α -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie pegylowanego interferonu α -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-RK-431-3/2014. Pegylowany Interferon α -2a, we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej