



## Rekomendacja nr 65/2014

z dnia 25 lutego 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie interferonu alfa-2a we wskazaniach określonych kodami ICD10: C96.2 i C81 z rozszerzeniami, 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 interferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD10: C81 z rozszerzeniami – choroba Hodgkina.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie interferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD10: C96.2 – guzy złośliwe z komórek tłuszczowych.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych, które dokumentowałyby skuteczność interferonu  $\alpha$ -2a w leczeniu choroby Hodgkina. Dodatkowo żadna z jedenastu odnalezionych międzynarodowych rekomendacji klinicznych dotyczących powyższego wskazania nie odnosiła się do stosowania wnioskowanej technologii.

W przypadku chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tłuszczowych, dowody naukowe o niskiej jakości przemawiają za skutecznością kliniczną stosowania interferonu  $\alpha$ -2a u pacjentów z agresywną postacią choroby. W retrospektywnym badaniu Lim 2009 porównującym różne interwencje, odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię był najwyższy w grupie leczonych interferonem. Także międzynarodowe rekomendacje kliniczne dla agresywnej postaci mastocytomy układowej przemawiają na korzyść wnioskowanej technologii.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną interferon  $\alpha$ -2a, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.



## Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie interferonu w rozpoznaniach: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tłuszczowych (ICD10: C96.2); nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

## Problem zdrowotny

### ICD10 C96.2

Do kodu ICD10 C96.2 zaliczają się następujące dwa wskazania szczegółowe: agresywna mastocytoza układowa oraz guzy z komórek tłuszczowych (mięsak mastocytowy).

Guzy złośliwe z komórek tłuszczowych należą do grupy chorób określanych jako mastocytoza, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach.

Agresywną mastocytozę układową charakteryzuje nacieczenie przez mastocyty wielu narządów, powodujące ich uszkodzenie i zaburzenie funkcji, zagrażające życiu pacjenta.

Mięsak mastocytowy to inwazyjny, jednoogniskowy guz mastocytowy z nisko zróżnicowanymi mastocytami.

Częstość występowania mastocytozy (ogółem) szacuje się na 1/1000 do 1/8000 pacjentów zgłaszających się do dermatologa.

W postaci skórnej choroby stosuje się wyłącznie leczenie objawowe, natomiast w postaci układowej może być wskazane leczenie cytoredukcyjne. Lekami pierwszego rzutu są kładrybina i interferon  $\alpha$ -2b. Rozważyć można również terapię celowaną inhibitorami kinaz tyrozynowych. W przypadku typowej mutacji KIT Asp816V stosuje się midostaurynę i dazatynib. W przypadku szybkiej progresji stosuje się polichemioterapię (arabinozyd cytozyny, daunorubicyna), niekiedy w połączeniu z interferonem  $\alpha$ -2b. U młodszych chorych, którzy uzyskali remisję można rozważyć autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych.

### ICD10: C81

Do kodu ICD10 C81 z rozszerzeniami należą różne postacie choroby Hodgkina, która według aktualnej klasyfikacji WHO/REAL została podzielona na dwie jednostki podkliniczne:

- a) postać guzkową z przewagą limfocytów (LP HL *lymphocyte predominance*), która występuje rzadko (około 5% przypadków), klinicznie zwykle w postaci zlokalizowanej. Przebieg choroby jest powolny, a wznovy są późne. Uzyskuje się 90% 15-letnich przeżyć. Komórki nowotworowe tego typu chłoniaka różnią się od typowych komórek nowotworowych i wykazują obecność innych antygenów. Obecnie uważa się, że jest to jednostka chorobowa bliższa chłoniakom grudkowym niż klasycznej ziarnicy złośliwej.
- b) postać klasyczną (*classical Hodgkin lymphoma*), obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem:
  - Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego (NS, *nodular sclerosis*) – najczęstsza postać ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się dwa podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykazuje gorsze rokowania.
  - Chłoniak Hodgkina, typ mieszanokomórkowy (MC, *mixed cellularity*) – drugi co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.

- Chłoniak Hodgkina, z dużą ilością limfocytów (*lymphocyte rich*) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, nie dający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.
- Chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (LD, *lymphocyte depletion*) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą.

Chłoniak Hodgkina występuje z częstością około 1/100 tys. w większości populacji świata. Obszarem podwyższonego ryzyka zachorowania są rozwinięte kraje Europy Zachodniej, szczególnie skandynawskie oraz Ameryka Północna, gdzie zachorowalność wynosi 2,5/100 tys. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów, choroba Hodgkina występuje nieco częściej wśród mężczyzn – w zależności od regionu wskaźnik mężczyźni/kobiety wynosi 1,5-2.

Wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. Radioterapię jako jedyną metodę leczenia stosuje się wyłącznie u chorych z postacią guzkową z przewagą limfocytów w najwcześniejszych stopniach zaawansowania. Pozostali chorzy wymagają podania chemioterapii skojarzonej z radioterapią lub bez. We wczesnych stopniach zaawansowania u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na 4-6 kursów chemioterapii według programu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) i następnie napromienieniu zajętych pierwotnie okolic węzłowych. Zaawansowane postacie choroby leczy się 6-8 kursami ABVD i we wskazanych przypadkach, napromienieniem zajętych pierwotnie okolic, zwłaszcza gdy masa nowotworu jest duża.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Interferony wykazują silne właściwości antyproliferacyjne wobec niektórych komórek, wpływają na ich różnicowanie oraz działają stymulująco na układ immunologiczny. Hamują tworzenie naczyń krwionośnych (angiogenezę). Rekombinowany interferon  $\alpha$  różni się od naturalnego brakiem bocznych łańcuchów cukrowych (glikolizacji), co jednak nie wpływa na jego aktywność biologiczną.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Roferon-A, interferon  $\alpha$ -2a jest wskazany w leczeniu:

- białaczki włochatokomórkowej.
- pacjentów z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposi'ego, bez objawów uogólnionych, u których liczba limfocytów CD4 wynosi  $> 250$  komórek/mm<sup>3</sup>.
- przewlekłej fazy białaczki szpikowej przewlekłej z obecnością chromosomu Filadelfia. Leczenie produktem Roferon-A przewlekłej białaczki szpikowej nie jest alternatywną metodą leczenia u pacjentów posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA i u których jest planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego. Jak dotąd nadal nie wiadomo, czy zastosowanie produktu Roferon-A może być uważane za metodę leczenia umożliwiającą uzyskanie wyleczenia w tym wskazaniu.
- chłoniaków skórnych z limfocytów T. Interferon  $\alpha$ -2a (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym procesem chorobowym, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego.
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których są obecne markery replikacji wirusa, tzn. tych, u których wyniki oznaczeń HBV DNA lub HbeAg są dodatnie.
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) w surowicy bez dekompensacji czynności wątroby. Skuteczność interferonu  $\alpha$ -2a w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C zwiększa się, jeśli stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną.

Roferon-A w monoterapii powinno się stosować głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

- chłoniaków nieziarnicznych typu grudkowego.
- zaawansowanego stadium raka nerki.
- pacjentów z czerniakiem złośliwym w II stopniu zaawansowania według AJCC (grubość nacieku według Breslowa > 1,5 mm, bez zajęcia węzłów chłonnych i bez rozprzestrzeniania się w skórze), u których po leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się oznak choroby.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne:

- choroba Hodgkina (ICD10: C81): Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Chlorambucilum; Cisplatinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Cytarabinum depocyte; Dacarbazinum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Fludarabini phosphas; Hydroxycarbamidum; Ifosfamidum; Melphalanum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Thiotepa; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum;
- guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2): Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Cisplatinum; Cladribinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Dacarbazinum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Idarubicini hydrochloridum; Ifosfamidum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Tioguaninum; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum.

Jako komparatory dla interferonu  $\alpha$ -2a w odnalezionej publikacji w wskazaniu agresywna postać mastocytozy układowej stosowano: hydroksymocznik, imatynib, 2-chlorodeoksyadenozynę

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z guzami z komórek tucznych oraz chorobie Hodgkina. Odnaleziono wyłącznie dane dotyczące stosowania interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z agresywną postacią mastocytozy układowej.

Odnaleziona jedyna publikacja Lim 2009 stanowiła analizę retrospektywną, w której oceniano skuteczność interferonu  $\alpha$  (nie sprecyzowano, czy stosowano interferon  $\alpha$ -2a czy 2b) w populacji pacjentów z mastocytozą układową, w tym z agresywną postacią choroby. Do grupy otrzymującej interferon  $\alpha$  z/bez prednizonu włączono 14 pacjentów (w ostatecznej analizie zestawiono dane dla 10 pacjentów, obserwacja > 1 mies.) z agresywną postacią mastocytozy układowej (poza interferonem oceniano również skuteczność hydroksymocznika, n=1, imatynibu, n=4, 2-chlorodeoksyadenozyny, n=2). Dawka interferonu wahała się od 0,5 miliona jednostek / dzień do 10 milionów jednostek / 3x dziennie.

W publikacji przedstawiono dane w podziale na subpopulacje dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie interferonem w grupie pacjentów z agresywną postacią mastocytozy układowej wyniósł 60% i był najwyższy ze wszystkich ocenianych w analizie interwencji (hydroksymocznik (0/1; 0%), imatynib (2/4; 50%), 2-chlorodeoksyadenozyna (1/2; 50%).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie wyszukiwano dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do oceny bezpieczeństwa włączono 3 badania.

W badaniu Lim 2009 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczano: zmęczenie, depresję oraz trombocytopenię.

W badaniu Verstovsek 2008 raportowano następujące zdarzenia niepożądane o 3 stopniu ciężkości (% populacji, dane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania niezależnie od wskazania, n=67): wodobrzusze (1,5); migotanie przedsionków (1,5); duszności (4,5); zmęczenie (4,5); bóle głowy (7,5); krwotoki (1,5); hiperurykemia (1,5); nudności/wymioty (4,5); ból (4,5), palpacje (1,5); zaburzenia poziomu płytek krwi (9,0); wysięk z opłucnej (10,4).

W badaniu Purtil 2008 u pacjenta z agresywną postacią mastocytozy układowej zaobserwowano następujące późne (co najmniej 2 tygodnie po pierwszej dawce leku) zdarzenia niepożądane: gorączka neutropeniczna (3 stopień ciężkości), ból kości (2 stopień ciężkości), biegunka (2 stopień ciężkości).

Dodatkowo publikacja Podlewski 2010 wskazuje, że w początkowym okresie stosowania interferonu  $\alpha$  często obserwuje się zespół objawów grypopodobnych, które zależą od dawki leku i zmniejszają się w trakcie terapii (tachyfilaksja). Obserwuje się również granulocytopenię, trombocytopenię i niedokrwistość ustępujące po zakończeniu leczenia. Stosowanie w większych dawkach powoduje zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, układu nerwowego, układu krążenia, w trakcie leczenia mogą pojawić się wykwity skórne, świąd, wypadanie włosów oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia; często obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wzrost stężenia bilirubiny, niewielki białkomocz, obniżenie stężenia lipoprotein, rzadziej stwierdza się zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi.

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

Oszacowania kosztów refundacji interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowych wskazaniach dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z ChPL leków, ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o 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 interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia 78 pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 8 mln PLN (3 mln PLN – 312 mln PLN).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia 684 pacjentów z chorobą Hodgkina wyniósł ok. 0,9 mln PLN (0,3 mln PLN – 37 mln PLN).

Natomiast dane NFZ za lata 2012-2013 wskazują, że w każdym z wnioskowanych wskazań koszt leczenia interferonem alfa-2a wynosił odpowiednio:

- W 2012 roku: kod C81 z rozszerzeniami – 385 177,5 PLN; C96.2 – 91 714,86 PLN
- W 2013 roku: kod C81 z rozszerzeniami - 283369,8 PLN; C96.2 (prawdopodobnie) – 53 389,00 PLN

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

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w chorobie Hodgkina, żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji leczenia guzów z komórek tucznych. Odnaleziono natomiast 3 rekomendacje postępowania klinicznego (Arock 2008 – opinia ekspercka, polska PUO 2011, duńska Andersen 2012) w agresywnej postaci mastocytozy układowej.

Interferon  $\alpha$  (bez rozróżnienia na interferon  $\alpha$ -2a i 2b) wymieniany jest w dwóch z nich jako opcja leczenia. Rekomendacja Andersen 2012 oparta o przegląd systematyczny podkreśla, że obecnie nie jest rekomendowane żadne konkretne leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej, a leczenie interferonem stanowi jedną z najlepiej zbadanych opcji. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO 2011) dotyczące leczenia agresywnej mastocytozy układowej zalecają stosowanie interferonu  $\alpha$ -2b.

Polskie rekomendacje dotyczące leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej są zgodne z zapisami podręcznika Interna Szczeklika (Szczekliki 2013).

Nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowych wskazaniach.

### **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 interferonu alfa-2a we wskazaniach określonych kodami ICD10: C96.2 i C81 z rozszerzeniami, 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 76/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.2, C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.2, C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-RK-431-2/2014. Interferon  $\alpha$ -2a, dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.