



Rekomendacja nr 69/2014

z dnia 25 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie peginterferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C96.7, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie peginterferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C96.7.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że z uwagi na heterogeniczność możliwych wskazań, które mogą być klasyfikowane w ramach przedmiotowego kodu, można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia, celu leczenia, umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych.

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 C96.7 (inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych).

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych i refundacyjnych odnoszących się do stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie produktu leczniczego podanie peginterferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C96.7 (inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny podania peginterferonu alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7 - inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, który opisuje następującą grupę rozpoznań:



- C96.0 Choroba Letterera-Siwego,
- C96.1 Histiocytoza złośliwa,
- C96.2 Guzy złośliwe z komórek tucznych,
- C96.3 Prawdziwy chłoniak histiocytarny,
- C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych,
- C96.9 Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nie określone.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednoznacznie określonych wskazań opisanych kodem C96.7. W związku z tym wystąpiono z prośbą o wyjaśnienie kwestii wskazań do ekspertów z dziedziny onkologii i hematologii.

Eksperci wskazali na problem z jednoznacznym przyporządkowaniem wskazania ze względu na ciągłe zmiany i rozwój klasyfikacji ICD. W jednej z opinii stwierdza się iż, ze względu na brak bezpośredniego określenia rozpoznania, w ramach przedmiotowego kodu mogą być rejestrowane przypadki bardzo różnych chorób: histiocytozy, mięsaka z komórek tucznych, białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych, zespołu hipereozynofilowego, choroby Lettera-Siwego, nawet rak BNO. Ponadto, jeden z ekspertów wskazał, że przedmiotowym kodem oznacza "nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych" (*blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN*).

BPDCN charakteryzują się koekspresją antygenów CD4 i CD56 przy braku ekspresji innych mieloidalnych lub limfoidalnych markerów liniowych, pierwotnym zajęciem skóry i wtórnym szpiku kostnego oraz agresywnym przebiegiem klinicznym. Rokowanie jest złe, szczególnie w przypadku leczenia konwencjonalną chemioterapią. Zgodnie z opublikowanymi danymi jedyną opcją terapeutyczną, która wydaje się poprawiać rokowanie w BPDCN jest intensywna chemioterapia skojarzona z allogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek hematopoetycznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pegylowana postać interferonu alfa-2a powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikołu polietylenowego). Produkt wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikiem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka.

Peginterferon alfa-2a zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B,
- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Alternatywna technologia medyczna

Jako potencjalnie alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu można uznać programy leczenia białaczkach szpikowych, białaczek limfoblastycznych i chłoniaków.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje leczenia ostrej białaczki szpikowej jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kladrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny.

Leczenie dorosłych pacjentów z białaczką limfo blastyczną (ALL) jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co

zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. Polish Adult Leukemia Group) stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6. Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem minimalnej choroby resztkowej (MRD – ang. *minimal residual disease*) poniżej 10^{-3} . Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10^{-3} w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10^{-4} w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

Według wytycznych praktyki klinicznej do najczęściej stosowanej chemioterapii w I linii leczenia chłoniaków o dużej złośliwości należą: CHOP, CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER CV/AD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA (cykl 2. i 4.): metotreksat, cytarabina)

Chemioterapia rekomendowana w trakcie kolejnych linii leczenia chłoniaków to przede wszystkim schematy: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), DEXA-BEAM (deksametazon, BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Z uwagi na heterogoniczność możliwych wskazań, które mogą być klasyfikowane w ramach przedmiotowego kodu, można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia (leczenie pierwotne, wznowa), celu leczenia (indukcja remisji, konsolidacji, przygotowanie do przeszczepu), umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych.

W związku z powyższym nie można jednoznacznie wyróżnić alternatywnego odpowiednika dla terapii peginterferonem alfa-2a, ponieważ stanowi on jedną z opcji terapeutycznych funkcjonujących równolegle w klinice leczenia nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a w analizowanym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego Pegasys (peginterferon alfa-2a) wynika, że do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku można zaliczyć: anoreksję, depresję, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunkę, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni,

bóle stawów, gorączkę, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Peginterferon alfa-2a jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej oraz w ramach programu lekowego B2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Narodowego Funduszu Zdrowia wartość refundacji dla peginterferonu alfa-2a we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C96.7 wyniosła w pierwszym półroczu 2013 roku 116 640,00 zł (wnioskowano o leczenie 1 pacjenta).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), peginterferon alfa-2a jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2) oraz programu B1. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10: B18.1). Lek dostępny jest bezpłatnie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej, 5 dotyczących leczenia białaczki limfatycznej oraz 7 leczenia chłoniaków. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania peginterferonu α -2a w przedmiotowym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a w przedmiotowym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 02.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie peginterferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C96.7, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 78/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie peginterferonu alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-5/2014. Peginterferon alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.