



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”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie 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”.*

**Uzasadnienie**

*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. Ekspert wskazał, iż przedmiotowym kodem oznacza się „nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych” (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm).*

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

*W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniu: nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych.*

*Nie odnaleziono badań raportujących wyniki odnoszące się do oceny bezpieczeństwa peginterferonu we wnioskowanym wskazaniu.*

*Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej, 5 dotyczących leczenia białaczki limfatycznej oraz 7 leczenia chłoniaków. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odniosła się do stosowania peginterferonu alfa 2a w leczeniu nowotworu z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych.*

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



*Ponadto nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania peginterferonu alfa 2a w przedmiotowym wskazaniu oraz nie odnaleziono informacji na temat finansowania peginterferonu alfa 2a we wnioskowanym wskazaniu.*

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie peginterferonu alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7: inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych 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.).

### **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. Kod ICD-10 C96 opisuje następującą grupę rozpoznań:

C96 Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.0 Choroba Letterera-Siwego

C96.1 Histiocytoza złośliwa

C96.2 Guzy złośliwe z komórek tłuszczowych

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 tłuszczowych, białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych, zespołu hipereozynofilowego, choroby Letterera-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 wnioskowanej technologii medycznej**

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

### **Alternatywne technologie medyczne**

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 kładrybina. 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 MRD poniżej 10<sup>-3</sup>. 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<sup>-3</sup> w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10<sup>-4</sup> 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 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 (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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

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

Odnaleziono badania dotyczące zastosowania peginterferonu alfa 2a w leczeniu czerniaka – ICD-10 C.43. (Eggermont 11.2012, Eggermont 01.2012, Eggermont 2008, Hauschild 2009, Loquai 2008, Recchia 2008), zespołów mieloproliferacyjnych w tym czerwienicy prawdziwej ICD-10 D.45., nadpłytkowość samoistna – ICD-10 D75.2, mielofibroza – ICD-10 D47.4 (Gowin 2012), przewlekłej białaczki szpikowej – ICD- C.92.1. (Nicolini 2011, Lipton 2007, Preudhomme 2010, Simonsson 2011) oraz ostrej białaczki szpikowej ICD- 10 C 92.0 (Dagorne 2013, Berneman 2009).

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.

### **Analiza ekonomiczna**

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

### **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 B 18.2).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od NFZ, we wskazaniu C96.7 peginterferon alfa 2a był finansowany ze środków publicznych jedynie w roku 2013, wartość refundacji wyniosła ok. 116 640,00 zł.

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

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  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu.

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

### **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 Peginterferon alfa 2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.7, Nr: AOTM-RK-431-5/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.