



Rekomendacja nr 127/2014

z dnia 19 maja 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie produktu leczniczego interferonu alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa), realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Interferon alfa 2b, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa), znajduje się obecnie w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia, w części „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie produktu leczniczego interferonu alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Czerwienica prawdziwa jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia jest nieznana. Uważa się, że choroba rozwija się w wyniku proliferacji zmutowanego klonu komórkowego wywodzącego się z wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki



hematopoetycznej (komórki macierzystej szpiku). Erytrocyty pochodzące z patologicznego klonu są nieprawidłowe i wykazują nadmierną wrażliwość na erytropoetynę.

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 (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Większość objawów klinicznych czerwienicy prawdziwej jest wynikiem nadciśnienia tętniczego lub wtórnych do wzrostu masy krwinek czerwonych zmian naczyniowych. Najczęstszymi objawami choroby są powikłania zakrzepowe, które występują u ponad 30% chorych. Po kilku latach trwania choroby powikłania zakrzepowe występują u więcej niż połowy pacjentów. Najczęstszym, zagrażającym życiu powikłaniem jest zakrzepica tętnicza dotycząca naczyń mózgowych oraz wieńcowych (zawał serca), która występuje u około 50% chorych. Zakrzepica żylna występuje u około 40% chorych, najczęściej w postaci zakrzepowego zapalenia żył.

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. W nielicznych przypadkach (0,1%) chorobę rozpoznano u chorych poniżej 20 roku życia.

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. Zagrażająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 obecnie refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniu D45 czerwienica prawdziwa.

Alternatywna technologia medyczna

W terapii cytotoredukcyjnej chorób mieloproliferacyjnych stosuje się anagrelid, hydroksymocznik oraz interferon.

Skuteczność kliniczna

Wszystkie odnalezione publikacje raportują studia przypadku/ów, stąd wnioskowanie oparte na prezentowanych w nich wynikach jest ograniczone. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 15 publikacji raportujących wyniki badań nad skutecznością interferonu alfa (w tym interferonu alfa-2b) w terapii czerwienicy prawdziwej. Do analizy zakwalifikowano publikacje raportujące wyniki stosowania interferonu alfa-2b oraz interferonu alfa (w przypadku braku informacji na temat stosowanego typu interferonu alfa).

W publikacji Taylor 1996, obejmujące badania opublikowane do 1995 roku, które uzupełniono o badania nieuwzględnione w ww. publikacji oraz opublikowane po 1995 roku.

Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie interferonu alfa-2b wykazuje skuteczność w terapii czerwienicy prawdziwej, manifestującej się m.in. zwiększonym poziomem hemoglobiny, hematokrytu oraz płytek krwi, a także splenomegalią i świądem oraz potrzebą przeprowadzania flebotomii.

W większości przypadków, terapia interferonem alfa-2b wiązała się z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako uzyskanie niezależności od flebotomii oraz utrzymaniem poziomu hematokrytu <45%. Podawanie interferonu wiązało się również z redukcją splenomegalii i ustąpieniem świądu. Opublikowane wyniki, obejmujące 203 pacjentów, wskazują iż 61% pacjentów (56/91) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, natomiast 25% pacjentów (23/91) odpowiedź częściową. U 13% (14/104) pacjentów nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania interferonu alfa-2b miały charakter lekki do umiarkowanego i obejmowały gorączkę, objawy grypopodobne, przeziębienie, bóle głowy, mięśni i stawów oraz zmęczenie. Działania niepożądane ustępowały po zmniejszeniu dawki leku. W ramach odnalezionych badań raportowano przerwanie terapii przez pacjentów z powodu efektów niepożądanych, jednak odsetek tych pacjentów był nieznaczny. Spośród 50 pacjentów ocenianych pod kątem kontroli świądu, 78% (39/50) uzyskało >50% redukcję w objawach. Nietolerancja terapii wymagająca przerwanie leczenia wystąpiła u 14% pacjentów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną interferonu alfa-2b z komparatorem w populacji zgodnej z wnioskowaną, nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania interferonu alfa-2b dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Przeprowadzona analiza nie wykazała przewagi opłacalności nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią hydroksymocznikiem. Wyniki wskazują, iż stosowanie interferonu alfa-2b będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden tydzień terapii średnio o 153,85 PLN (100,98 PLN – 519,17 PLN) z perspektywy płatnika publicznego w porównaniu do terapii hydroksymocznikiem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania z odnalezionych badań (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 opiniach ekspertów (pozyskanych w poprzednich ocenach).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu alfa-2b w ramach chemioterapii opartej o podawanie interferonu alfa-2b w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o hydroksymocznik będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 2,47 mln PLN (0,55 mln PLN – 19,2 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (Barbui 2011, Wytyczne European LeukemiaNet; Barbui 2012 (komentarz wytycznych Barbui 2011) Myeloproliferative Neoplasms study group 2013; Tefferi 2013 - Wytyczne American Journal of Hematology) dotyczących leczenia w rozpatrywanym wskazaniu. Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie interferonu alfa u pacjentów obciążonych ryzykiem (kobiety w ciąży, wiek >60 lat, słaba odpowiedź na dotychczasowe leczenie). U osób młodych, interferon alfa jest rekomendowany, jako terapia pierwszego rzutu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 11.04.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie produktu leczniczego interferon alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45, 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 145/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu alfa 2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu alfa 2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-16/2014. Interferon alfa 2b, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwieńca prawdziwa) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej