



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Konsultacyjnej

**Interferon alfa 2b,
w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:
D45 (czerwienica prawdziwa)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-16/2014

Warszawa, maj 2014 r.

Zastosowane skróty:

ALT – aminotransferaza alaninowa

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ASA – kwas acetylosalicylowy

AST – aminotransferaza asparaginianowa

ALM – (ang. *acute myeloid leukemia*) – ostra białaczka szpikowa

CR – (ang. *complete remision*) – całkowita odpowiedź na leczenie

EPO - erytropoetyna

HAS – *Haute Autorite de Sante*

HCT – hematokryt

HTA – ocena technologii medycznych

IFN - interferon

MCV (ang. *mean corpuscular volume*) – wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej

MDS (ang. *myelodysplastic syndrome*) – zespoły mielodysplastyczne

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PR – (ang. *partial remision*) – częściowa odpowiedź na leczenie

PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

SMC – *Scottish Medicines Consortium*

WHO – *World Health Organization*

Spis treści

| | | |
|----------|---|----|
| 1. | Podstawowe informacje o wniosku | 4 |
| 2. | Problem decyzyjny | 5 |
| 2.1. | Problem zdrowotny | 5 |
| 2.2. | Opis świadczeń alternatywnych | 7 |
| 2.3. | Liczebność populacji wnioskowanej | 8 |
| 2.4. | Interwencje wnioskowane i komparatory | 8 |
| 2.4.1. | Interwencja | 8 |
| 2.4.1.1. | Zagadnienia rejestracyjne | 8 |
| 2.4.1.2. | Wskazania zarejestrowane | 9 |
| 2.4.2. | Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej | 9 |
| 3. | Opinie ekspertów | 10 |
| 4. | Rekomendacje kliniczne i refundacyjne | 10 |
| 4.1. | Rekomendacje kliniczne | 10 |
| 4.2. | Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 10 |
| 5. | Analiza kliniczna | 11 |
| 5.1. | Metodologia analizy klinicznej | 11 |
| 5.2. | Wyniki analizy klinicznej | 11 |
| 5.3. | Bezpieczeństwo | 16 |
| 5.3.1. | Dane dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych | 17 |
| 5.4. | Podsumowanie analizy klinicznej | 20 |
| 6. | Analiza ekonomiczna | 21 |
| 6.1. | Opublikowane analizy ekonomicznej | 21 |
| 6.2. | Metodyka i model analizy ekonomicznej | 21 |
| 6.3. | Wyniki analizy ekonomicznej | 22 |
| 6.4. | Podsumowanie analizy ekonomicznej | 23 |
| 7. | Analiza wpływu na budżet | 23 |
| 7.1. | Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii | 23 |
| 7.2. | Ograniczenia i wnioski | 24 |
| 8. | Podsumowanie | 24 |
| 9. | Piśmiennictwo | 27 |
| 10. | Aneks | 28 |
| 10.1. | Załącznik 1. Wyciąg z obwieszczenia MZ z 23.04.2014 | 28 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

11-04-2014

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie produktu leczniczego interferon alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem D45 w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Interferon alfa-2b - IntronA

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

ICD-10: D45 (czerwieńca prawdziwa) – Interferon alfa 2b

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Interferon alfa 2b (IntronA):

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego interferon alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem D45 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.)

W korespondencji z dnia 11 kwietnia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem: D45 (czerwienica prawdziwa). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego interferon alfa-2b oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu (do dnia zakończenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi).

2.1. 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.

W patogenezie czerwienicy prawdziwej kluczową rolę odgrywa aktywacja szlaków przekazywania sygnałów zależnych od kinaz tyrozynowych, szczególnie szlaku JAK-STAT. Mutacja V617F w genie kinazy tyrozynowej JAK2 występuje u ponad 90% pacjentów chorujących na czerwienicę prawdziwą. Szlak ten przekazuje zewnątrzkomórkowe sygnały chemiczne do jądra komórkowego, gdzie inicjuje transkrypcję określonych genów. Skutkuje to zwiększoną produkcją erytrocytów, a czasem także leukocytów i płytek krwi. Zwiększony jest hematokryt, co zmienia właściwości reologiczne krwi. Aktywacja płytek krwi w mikrokrażeniu z następowym tworzeniem agregatów płytkowych i uwolnieniem z uwięzionych erytrocytów oraz płytek mediatorów stanu zapalnego odpowiada za występowanie erytromelalgii. Świąd skóry nasilający się po gorącej kąpieli jest przypuszczalnie wywoływany degranulacją mastocytów skóry i uwolnieniem histaminy, serotoniny oraz prostaglandyn.

Obraz kliniczny [1]-[4]

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 metaplazji szpikowej (hematopoezy pozaszpikowej) w śledzionie i wątrobie. U ~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 ~50% chorych. Zakrzepica żylna występuje u około 40% chorych, najczęściej w postaci zakrzepowego zapalenia żył.

U 3-25% pacjentów stwierdzane są objawy skazy krwotocznej w postaci krwawień z nosa, dziąseł błon śluzowych bądź wybroczyn skórnych.

Epidemiologia [1]-[4]

Czerwienica prawdziwa występuje z częstością 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 rż., 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.

Diagnostyka [1]-[4]

Rozpoznanie na ogół nie nastrocza dużych trudności, ale – zwłaszcza w wypadku miernego wzrostu hemoglobiny i erytrocytów – przy braku innych kryteriów należy różnicować czerwienicę prawdziwą z czerwienicą wtórną i względną erytrocytozą. Głównym testem diagnostycznym jest badanie mutacji JAK2 V617F, które powinno być wykonane u wszystkich chorych z podejrzeniem czerwienicy prawdziwej. Jest to również test dyskryminujący w przypadku czerwienicy wtórnej.

Krew obwodowa

Podstawowym objawem naprowadzającym na podejrzenie czerwienicy prawdziwej jest nadkrwistość. W badaniu morfologicznym można stwierdzić:

- zwiększone stężenia hemoglobiny, hematokrytu, liczby i masy erytrocytów
- często zwiększoną liczbę płytek krwi (>400 000/ μ l u ~60% chorych), często nieprawidłowe wielkości i kształt oraz upośledzoną funkcję płytek
- może wystąpić leukocytoza (>10 000/ μ l u ~40% pacjentów), głównie zwiększona liczba neutrofilów, często z towarzyszącą bazofilią

Szpicik kostny

U części chorych na czerwienicę prawdziwą w badaniu histologicznym szpiku stwierdza się objawy nasilonej proliferacji w obrębie układu erytrocytarnego, granulocytarnego i płytkotwórczego oraz śladowe lub niewielkie włóknienie retikulinowe. W fazie prepolicytymicznej i pełnoobjawowej choroby w badaniu histologicznym szpiku kostnego obecne są liczne megakariocyty, często zmienione morfologicznie (od dużych do gigantycznych). Objawu tego nie spotyka się w przypadkach nadkrwistości wtórnych.

Badania cytogenetyczne

U 10-20% chorych stwierdza się w chwili rozpoznania aberracje chromosomowe, najczęściej trisomie chromosomu 8 lub 9, delecje 20q, 13q i 1p oraz utratę heterozygotyczności ramienia krótkiego chromosomu 9.

Badania molekularne

Mutacja V617F genu JAK2 (aktywująca kinazę tyrozynową) u ~95% chorych lub inna funkcjonalnie podobna mutacja np. genu JAK2 w eksonie 12.

Inne badania laboratoryjne:

- zwolnienie OB;
- zazwyczaj zwiększona aktywność FAG;
- hiperurykemia;
- zmniejszone stężenie żelaza w surowicy;
- zmniejszone stężenie erytropoetyny w surowicy;
- zmniejszone stężenie witaminy B12 w surowicy;
- samoistny niezależny od erytropoetyny (EPO) wzrost kolonii erytroidalnych.

Inne badania pomocnicze

Często nadżerki w górnym odcinku przewodu pokarmowego w badaniu endoskopowym

Leczenie [1]-[4]

Wybór sposobu leczenia zależy od występowania czynników ryzyka u pacjenta.

Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych:

- wiek > 60 lat;
- epizody powikłań zakrzepowych w wywiadzie;
- leukocytoza > 15 000/ μ l;
- występowanie czynników ryzyka chorób sercowo naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie tytoniu).

Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych:

- liczba płytek krwi > 1 500 000/ μ l;

- nabyta postać choroby von Willebranda.

Chorych o małym ryzyku (nie występuje żaden z ww. czynników) można leczyć upustami krwi (flebotomią); powinni też otrzymywać leczenie przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy lub inny lek w małej dawce).

Chorzy o dużym ryzyku (występuje >1 czynników ryzyka) wymagają, poza upustami krwi, wdrożenia leczenia cytotatycznego i przeciwplatekowego.

1. Upusty krwi

Wykonuje się najczęściej co 2-3 dni, jednorazowo upuszczając 200-500 ml krwi – do uzyskania hematokrytu <45% u mężczyzn i <42% u kobiet. U osób starszych z chorobami układu krążenia upusty wykonuje się rzadziej i mniejsze (100-150 ml). Po upuście należy podać równoważną objętość płynu wieloelektrolitowego lub 0,9% NaCl. Leczenie samymi krwiopustami wiąże się z ryzykiem zakrzepicy (zwłaszcza w naczyniach mózgowych). Upust 500 ml krwi wiąże się z utratą 200 mg żelaza. Substytucję preparatami żelaza należy stosować po wyczerpaniu jego ustrojowych zapasów, z zachowaniem ostrożności, aby nie spowodować wzrostu liczby erytrocytów.

2. Leki cytotatyczne

Należy je rozważyć, gdy chory nie toleruje upustów krwi, dochodzi do zakrzepicy lub pojawia się bądź nasila powiększenie śledziony. Stosuje się:

- hydroksymocznik – zalecany dla chorych > 40 rż;
- IFN- α – alternatywa dla chorych źle znoszących inne metody leczenia lub niereagujących na nie, zalecany dla chorych < 40 rż;
- anagrelid – stosowany w razie utrzymywania się nadplatekowości;
- busulfan – u chorych >70 rż. lub ze spodziewanym czasem przeżycia <10 lat. Zastosowanie tego leku jest ograniczone przez działania niepożądane;
- chlorambucyl;
- pipobroman.

3. Leczenie przeciwplatekowe

Zalecane u wszystkich chorych bez przeciwwskazań i nie przyjmujących anagrelidu (nie łączyć z anagrelidem). Stosuje się:

- kwas acetylosalicylowy (ASA) – przeciwwskazany u chorych z liczbą płytek >1500 000/ μ l, a także w nabytej chorobie von Willebranda;
- u chorych z przeciwwskazaniami do ASA – tiklopidyna lub klopidogrel.

4. Leczenie hiperurykemii

- nawodnienie ~2l płynów dziennie;
- allopuryinol.

5. Leczenie objawowe

- świąd skóry – cyproheptadyna, paroksetyna, IFN- α ;
- erytromelalgia – nie ma swoistego leczenia. Ulgę przynosi ochłodzenie oraz uniesienie kończyn i unikanie wysokich temperatur oraz intensywnego wysiłku fizycznego. U niektórych chorych pomocne mogą być leki uspokajające oraz blokada farmakologiczna nerwów. W leczeniu stosuje się ASA, indometacynę, propranolol, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, klonazepam.

6. Leczenie powikłań krwotocznych

Powikłania te mogą wystąpić na skutek znacznego zmniejszenia liczby płytek krwi w warunkach cytoredukcji. Stosuje się kwas traneksamowy, należy jednocześnie odstawić leki przeciwplatekowe. W nabytym zespole von Willebranda podaje się desmopresynę oraz koncentrat zawierający glikoproteinę osoczną AWF.

2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując załącznik 1. (wyciąg z obwieszczenia MZ) niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii, w przedmiotowych wskazaniach.

| Wskazanie | Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach |
|-----------------------------------|--|
| Czerwieńca prawdziwa (ICD10: D45) | Dacarbazinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum (Hydroxyurea), Interferon alfa, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Melphalanum, |

2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych [5]

| Ekspert | Stanowisko |
|---|--|
| Rozpoznania zakwalifikowane do kodu ICD 10: D45 - czerwieńca prawdziwa | |
| prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski | Ok. 700 nowych zachorowań rocznie w Polsce. |
| prof. dr hab. n. med. Sławomira Krycz-Krzemień | Zapadalność szacuje się na 2-3/100 000 (...) |

2.4. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.4.1. Interwencja

2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Interferon alfa-2b [6]

IntronA 3 miliony j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b

Kod ATC: L03A B05

Postać farmaceutyczna: roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2010

Dawkowanie: Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Mechanizm działania: IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu E. coli, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

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.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przeżyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbivudyną.

Dzieci i młodzież

- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

- Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy IntronA (interferon alfa-2b) jest wskazany w leczeniu: przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C; białaczki włochatokomórkowej; przewlekłej białaczki szpikowej; szpiczaku mnogim; chłoniaku grudkowym; rakowiaku oraz czerniaku złośliwym.

2.4.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej

| Świadczenie | Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|--|---|--|
| Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD 10: D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. | Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD 10: D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Uzasadnienie Dane kliniczne dotyczące zastosowania interferonu-alfa-2b w leczeniu naczynek chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków, w których jednocześnie stosowano inne metody leczenia. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie rzeczywistej skuteczności klinicznej interferonu-alfa-2b we wnioskowanym wskazaniu. |
| Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 D18.1, realizowanego w | Rekomendacja nr 67/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych | Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 D18.1. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dane kliniczne dotyczące zastosowania interferonu alfa-2b w leczeniu naczynek chłonnych są niewystarczające, aby jednoznacznie określić bezpieczeństwo i skuteczność klinicznej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Odnalezione publikacje ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków, w których jednocześnie stosowano inne metody leczenia. |

| Świadczenie | Nr i data wydania | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|-------------------|---|
| ramach programu chemioterapii niestandardowej | | |

3. Opinie ekspertów

Nie otrzymano opinii eksperckich.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendacja |
|---|---|---|---|
| Barbui 2011 [7] Wytyczne European LeukemiaNet | Diagnostyka i terapia nowotworów mieloproliferacyjnych filadelfia-negatywnych | Konsensus ekspertów | Interferon alfa-2 może być rozważony u kobiet w ciąży obciążonych dużym ryzykiem, jeśli liczba płytek krwi $>1,500 \times 10^9/l$ |
| Barbui 2012 [8] (komentarz wytycznych Barbui 2011) | Diagnostyka i terapia czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej | Konsensus ekspertów | Interferon alfa jest rekomendowany w terapii pierwszego rzutu u pacjentów wysokiego ryzyka (wiek >60 lat; słaba odpowiedź na flebotomię lub postępująca mieloproliferacja [splenomegalia, leukocytoza, trombocytoza]) |
| MPD study group 2013 [9] | Diagnostyka i terapia pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnym | W oparciu o zasady EBM | Interferon alfa jest rekomendowany jako lek pierwszego rzutu u młodych (<60 lat) pacjentów z czerwienicą prawdziwą. Stosowanie leku może być również rozważone u starszych pacjentów oraz kobiet w ciąży. |
| Tefferi 2013 [10] | Diagnostyka i terapia czerwienicy prawdziwej | Wytyczne American Journal of Hematology Brak danych nt. Metodyki | Interferon alfa jest wskazany jako jedna z kolejnych linii leczenia u pacjentów z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem. |

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.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych interferonu-alfa-2b.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: interferon.

Data ostatniego wyszukiwania: 8.05.2014 r.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania interferonu alfa-2b w analizowanym wskazaniu.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 12 kwietnia 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 3 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

| Opis | Komentarz |
|--|--|
| Czerwienica prawdziwa – ICD-10: D45 | |
| Populacja: pacjenci z czerwienicą prawdziwą | - |
| Interwencja: interferon α -2b | W przypadku publikacji nie pozwalających na stwierdzenie, czy ocenianą interwencją był interferon alfa-2b, włączono do analizy badania raportujące wyniki stosowania interferonu alfa. Wykluczono publikacje raportujące stosowanie innego interferonu niż IFN alfa-2b. |
| Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo | Jeśli w wyniku wyszukiwania nie odnajdywano badań bezpośrednio porównujących interferon α -2b z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej. |
| Rodzaj badania: – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe. | Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdy nie odnajdywano badań RCT z <i>follow up</i> umożliwiających wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdy nie odnajdywano badań obserwacyjnych, do analizy włączano opisy serii przypadków. |
| Filtry: język angielski oraz polski | - |
| Punkty końcowe: włączone zostały badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane. | - |

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano 15 publikacji dotyczących stosowania 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 [13], autorzy raportują studium przypadków oraz prezentują wyniki przeglądu literatury dotyczącego stosowania interferonu alfa w czerwienicy prawdziwej i obejmującego badania opublikowane do 1995 roku. W ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki zaprezentowane

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

Wszystkie odnalezione publikacje raportują studia przypadku/ów, stąd wnioskowanie oparte na prezentowanych w nich wynikach jest ograniczone.

Cimino 1993 [11]

Celem badania była ocena skuteczności rekombinowanego interferonu alfa-2b w dawce 3×10^6 U /3x tydzień w terapii czerwienicy prawdziwej. W badaniu udział wzięło 13 pacjentów (8 mężczyzn, 5 kobiet), z medianą wieku równą 59 lat (zakres 28-71), których wcześniejsza terapia obejmowała tylko flebotomię. Odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o zmniejszenie liczby flebotomii wymaganych do utrzymania hematokrytu na normalnym poziomie ($\leq 45\%$). Pacjenci mogli przyjmować paracetamol w celu kontroli objawów grypopodobnych.

Tabela 4. Wyniki badania Cimino 1993 [11]

| Parametr | Przed | Po | p |
|---------------------------------|-------|------|-------|
| Flebotomia (/rok) | 8,9 | 3,4 | 0,001 |
| Hemoglobina (g/dl) | 20,2 | 15,1 | 0,003 |
| Hematokryt (%) | 57,4 | 47,4 | 0,002 |
| WBC ($\times 10^9/l$) | 10,2 | 7,5 | 0,01 |
| Płytki krwi ($\times 10^9/l$) | 486 | 289 | 0,002 |

Spośród 13 pacjentów, u 10 (77%) uzyskano znaczną redukcję flebotomii wymaganych do osiągnięcia poziomu hematokrytu $\leq 45\%$. Po roku terapii interferonem alfa średnia liczba wymaganych flebotomii uległa statystycznie istotnej redukcji (8,9 vs. 3,4; $p=0,001$). U wszystkich pacjentów odpowiadający na leczenie zaobserwowano spadek ilości białych krwinek, płytek krwi oraz redukcję splenomegalii. U 4 pacjentów uzyskano całkowitą niezależność od flebotomii. Trzech pacjentów nie uzyskało odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do potrzeby flebotomii, jednakże u jednego z nich uzyskano spadek płytek krwi oraz redukcję splenomegalii. Analiza szpiku kostnego po zakończeniu terapii wykazała, że w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia, nie uległ on zmianie i pozostał normalny lub bogatokomórkowy.

Gilbert 1998 [12]

Celem badania była ocena skuteczności terapii interferonem alfa-2b u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi. W badaniu trwającym przez okres 7,8 lat, uczestniczyło 54 pacjentów (33 mężczyzn i 22 kobiety) z diagnozą czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej oraz mielofibrozy. Mediana wieku pacjentów wyniosła 61 lat (zakres 22-77). Czas trwania choroby przed rozpoczęciem badania był ≤ 1 rok u 9 pacjentów, a dla pozostałych 45 wyniósł powyżej jednego roku. Spośród 54 pacjentów, wcześniejsza chemioterapia okazała się nieskuteczna u 29 pacjentów, a pozostałych 25 pacjentów nie było wcześniej leczonych.

W ramach terapii indukcyjnej pacjenci przyjmowali interferon w dawce $5,0 \times 10^6$ IU/dzień, która następnie została zredukowana do dawki podtrzymującej ($2,5 \times 10^6$ IU/dzień) umożliwiającej stabilizację wielkości śledziony oraz parametrów hematologicznych. Następnie terapię przerywano, a w przypadku nawrotu choroby ponownie włączano interferon do terapii. Dawkowanie interferonu modyfikowano w zależności od występujących efektów niepożądanych.

Dozwolona terapia towarzysząca w trakcie badania obejmowała flebotomię (w celu osiągnięcia poziomu hematokrytu $\leq 45\%$), allopurynol, paracetamol, leki antyhistaminowe, terapię przeciwplatekową, leki niemielosupresyjne w terapii współistniejących chorób, przetoczenia czerwonych krwinek lub płytek krwi oraz kortykosteroidy.

Całkowitą odpowiedź definiowano jako normalizację parametrów krwi (leukocyty >4000 komórek/ μl ; całkowita liczba granulocytów >1500 komórek/ μl ; hemoglobina 12-18 g/dl i/lub hematokryt 35-52%; płytki krwi 125 000 – 500 000 komórek/ μl), ustąpienie zależności od transfuzji, nieobecność incydentów zakrzepowych i krwotocznych w ciągu poprzedzających 3 miesiące, normalizację histologii szpiku kostnego. Częściową odpowiedź definiowano jako uzyskanie choć jednego z poniższych kryteriów: hemoglobina >9 g/dl bez konieczności transfuzji, utrzymująca się przez 4 tygodnie u pacjentów z pierwotnie stwierdzoną anemią; poziom płytek krwi 70 000 – 800 000 komórek/ μl przez co najmniej 4 tygodnie i/lub nieobecność znaczących epizodów zakrzepowych lub krwotocznych przez co najmniej 3 miesiące do momentu oceny u pacjentów z diagnozą trombocytozy i/lub zaburzeniami hemostazy; $\geq 35\%$ redukcja wielkości śledziony u pacjentów z objawową splenomegalią.

Poniżej przedstawiono tylko dane dotyczące pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej.

Tabela 5. Wyniki terapii indukcyjnej interferonem-alfa-2b u 8 pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej [12]

| Śledziona | | Leukocyty | | Płytki krwi | | Hematokryt | |
|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|
| Zmiana (%) | Zakres (%) | Zmiana (%) | Zakres (%) | Zmiana (%) | Zakres (%) | Zmiana (%) | Zakres (%) |
| -73 | -400 do 0 | -48 | -78 do -6 | -27 | -76 do +165 | 2 | -9 do +24 |

Średni okres terapii indukcyjnej wyniósł 43 tygodnie w grupie pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej, a średni okres utrzymania odpowiedzi bez terapii podtrzymującej wyniósł 71 tygodni. U 2 z 8 pacjentów wystąpił nawrót choroby, a średni okres kolejnej terapii wyniósł 33 tygodnie. Okres utrzymania się odpowiedzi po tej terapii wyniósł 18 tygodni.

Ozturk 1998 [14]

Celem badania była ocena skuteczności rekombinowanego interferonu alfa w terapii 7 pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej. W badaniu uczestniczyło 6 mężczyzn i 1 kobieta, o średniej wieku 67 lat (zakres 60-80 lat). Średni okres trwania choroby przed przystąpieniem do badania wyniósł 5 lat (zakres 2-8 lat), a średni okres terapii $2,7 \pm 1,6$ lat. Średnie wartości hemoglobiny, liczby płytek oraz objętość krwinki wynosiły odpowiednio 18,1 g/dl, $567,9 \times 10^9/l$ i 72,4 fl. U pięciu pacjentów zdiagnozowano oporny na leczenie i związany z czerwienicą prawdziwą świąd. Pacjenci uczestniczący w badaniu byli oporni na leczenie, obejmujące flebotomię, chemioterapię (hydroksymocznik) oraz leki antyhistaminowe. Splenomegalię w zakresie 3-6 cm stwierdzono u wszystkich pacjentów. Choroba była aktywna u wszystkich pacjentów i wymagali oni flebotomii oraz/lub leczenia cytoredukcyjnego. Wskazaniem do terapii interferonem była kontrola choroby, ustąpienie świądu oraz poprawa niedoboru żelaza.

Interferon podawano podskórną w dawce 3 mU/trzy razy w tygodniu. Dawkowanie mogło być modyfikowane w zależności od skuteczności terapii (kontrola objawów) lub wystąpienia efektów niepożądanych. Pacjenci mogli stosować paracetamol w celu zwalczania objawów grypopodobnych, bólu mięśni i gorączki.

Całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako osiągnięcie poziomu hematokrytu <45% przy braku flebotomii. Odpowiedź częściową definiowano jako redukcję ilości flebotomii o 50% z uzyskaniem poziomu hematokrytu w zakresie 45-50%. Pacjenci ze świądem ocenili uporczywość objawu za pomocą arbitralnie przyjętej skali (0-5), gdzie 5 oznacza najbardziej dotkliwy świąd.

U 6 pacjentów (86%) uzyskano całkowitą odpowiedź, a u 1 pacjenta (14%) odpowiedź częściową po 6 miesiącach terapii. Pacjenci nie wymagali flebotomii po zakończeniu terapii ($p < 0,05$). Średni poziom hemoglobiny i płytek krwi istotnie statystycznie spadł odpowiednio z 18,1 g/dl i $567,9 \times 10^9/l$ do 13,5 g/dl i $326,5 \times 10^9/l$ ($p < 0,05$ dla obu wyników). Podobnie, średnia objętość krwinki uległa redukcji z 72,4 do 83,9 fl ($p < 0,05$). Znaczącą kontrolę świądu uzyskano u 4 z 5 pacjentów z opornym świądem, a średni wynik uległ zmniejszeniu z 4,4 do 1,2 ($p < 0,05$) po 6 miesiącach terapii. Średni czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi dla parametrów hematologicznych wyniósł 5 miesięcy (zakres 3-9 miesięcy), a dla wyniku skali świądu 3 miesiące (zakres 3-6 miesięcy). Średni okres leczenia wyniósł 3 lata. Jeden pacjent utrzymał całkowitą odpowiedź po 2 latach od zaprzestania przyjmowania interferonu.

Sześciu pacjentów (86%) doświadczyło gorączki i bólu mięśni, które były kontrolowane poprzez podanie paracetamolu. U jednego pacjenta rozwinęła się nefrotoksyczność 3-4. stopnia, co było przyczyną przerwania leczenia. Jeden pacjent przerwał terapię z powodu niedostosowania się do zaleceń lekarskich, jednak zaobserwowano u niego odpowiedź na leczenie.

Taylor 1996 [13]

Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji rekombinowanego interferonu alfa w terapii objawowej czerwienicy prawdziwej, zdiagnozowanej w oparciu o kryteria PRV Study Group. W badaniu uczestniczyło 17 pacjentów (10 mężczyzn) z średnią wieku równą 51,8 lat (zakres 31-82). Wskazaniem do terapii interferonem była kontrola choroby (17 pacjentów), świąd (13) oraz świąd wraz z niedoborem żelaza (2). Średni okres trwania choroby do momentu rozpoczęcia terapii interferonem wyniósł 51,5 miesiąca (zakres 0-282), a okres obserwacji 26 miesięcy (9-66). Pomimo różnic w długości przebiegu choroby, u wszystkich pacjentów choroba miała charakter aktywny, definiowany jako potrzeba flebotomii i/lub terapii cytoredukcyjnej. Pacjenci ze świądem ocenili uporczywość objawu za pomocą arbitralnie przyjętej skali (0-5), gdzie 5 oznacza najbardziej dotkliwy świąd. We wszystkich przypadkach, świąd był oporny na terapię cytoredukcyjną, zarówno w postaci flebotomii, jak i chemioterapii (hydroksymocznik/busulfan) oraz terapii lekami antyhistaminowymi. Skuteczność terapii oceniono w oparciu o liczbę czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi, wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej, hematokryt, wielkość śledziony oraz wynik samooceny uporczywości świądu.

U 12 pacjentów rekombinowany interferon alfa 2b (IntronA) podawano podskórną w dawce $3,0 \times 10^6$ U, 3x/tydzień, a w przypadku potrzeby klinicznej, dawkę eskalowano w 3-miesięcznych odstępach do $5,0$ i $8,0 \times 10^6$ U. U 5 pacjentów zastosowano rekombinowany interferon alfa 2a (Roferon), który podawano

3x/tydzień. Dopuszczono redukcję dawki w przypadku uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego. Pacjenci mogli przyjmować paracetamol w przypadku wystąpienia objawów grypopodobnych, a flebotomię przeprowadzono w sytuacji, gdy hematokryt przekroczył 0,45. Odpowiedzi hematologiczne definiowano jako: odpowiedź całkowitą w przypadku osiągnięcia hematokrytu $\leq 0,45$ przy jednoczesnym braku flebotomii; odpowiedź częściową jako hematokryt w zakresie 0,45-0,5 z jednoczesną redukcją wymogu flebotomii o 50%.

Tabela 6. Wyniki badania Taylor 1996 [13]

| Pacjent | Hemoglobina (g/dl) | | Hematokryt (Hct) | | Płytki krwi ($\times 10^9/l$) | | MCV (femtolitr) | | Świąd (punkty) | | Śledziona (cm) | |
|---------|--------------------|------|------------------|------|---------------------------------|-----|-----------------|------|----------------|----|----------------|-----|
| | przed | po | przed | po | przed | po | przed | po | przed | po | przed | po |
| 1 | 16,5 | 12,6 | 0,51 | 0,37 | 880 | 190 | 67,1 | 82,5 | 0 | 0 | 5,0 | 0,0 |
| 2 | 14,1 | 14,2 | 0,43 | 0,43 | 294 | 173 | 70,5 | 84,5 | 5 | 2 | 0,0 | 0,0 |
| 3 | 16,5 | 16,8 | 0,51 | 0,51 | 411 | 260 | 66,7 | 75,0 | 4 | 4 | 2,0 | 0,0 |
| 4 | 17,2 | 13,9 | 0,56 | 0,40 | 242 | 120 | 73,0 | 75,0 | 3 | 1 | 1,5 | 0,0 |
| 5 | 16,2 | 14,1 | 0,54 | 0,45 | 442 | 306 | 73,0 | 70,0 | 4 | 2 | 3,0 | 0,0 |
| 6 | 14,2 | 14,2 | 0,48 | 0,45 | 146 | 177 | 79,0 | 77,0 | 3 | 1 | 2,0 | 0,0 |
| 7 | 14,6 | 12,8 | 0,47 | 0,38 | 284 | 110 | 63,0 | 92,0 | 4 | 1 | 1,5 | 0,0 |
| 8 | 14,2 | 15,5 | 0,45 | 0,47 | 627 | 180 | 65,0 | 88,0 | 4 | 1 | 2,0 | 0,0 |
| 9 | 19,6 | 16,3 | 0,58 | 0,48 | 395 | 358 | 77,0 | 70,6 | 3 | 1 | 0,0 | 0,0 |
| 10 | 17,6 | 12,3 | 0,56 | 0,40 | 322 | 193 | 77,0 | 87,8 | 4 | 0 | 2,0 | 0,0 |
| 11 | 15,0 | 11,8 | 0,48 | 0,34 | 529 | 129 | 62,0 | 86,7 | 5 | 1 | 0,0 | 0,0 |
| 12 | 17,8 | 18,1 | 0,51 | 0,52 | 253 | 270 | 91,0 | 86,0 | 4 | 4 | 0,0 | 0,0 |
| 13 | 17,0 | 15,2 | 0,50 | 0,42 | 425 | 206 | 83,0 | 97,1 | 4 | 0 | 0,0 | 0,0 |
| 14 | 15,6 | 15,1 | 0,44 | 0,43 | 258 | 205 | 80,0 | 97,0 | 0 | 0 | 1,0 | 1,0 |
| 15 | 16,3 | 15,0 | 0,49 | 0,45 | 488 | 330 | 86,0 | 80,0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 |
| 16 | 14,5 | 12,6 | 0,43 | 0,38 | 310 | 235 | 95,0 | 93,0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 |
| 17 | 13,6 | 12,6 | 0,43 | 0,39 | 397 | 218 | 62,0 | 85,0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 |

Podczas wstępnego etapu terapii niemal wszyscy pacjenci raportowali złe samopoczucie oraz objawy grypopodobne. Terapia interferonem została przerwana u 6 pacjentów z powodu znacznej toksyczności, z czego 3 z powodu utraty wagi (w tym u jednego pacjenta z powodu poważnego osłabienia kończyn górnych), mięśniobólu (1 pacjent) oraz zmian psychicznych (2 pacjentów). Jeden pacjent zmarł z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego po 6 miesiącach całkowitej odpowiedzi. Obserwowane efekty niepożądane nie wskazują na zależność od wieku pacjentów, a raczej są związane z dawką interferonu. Wszystkie działania niepożądane ustąpiły po odstawieniu leku. Jeden pacjent utrzymał całkowitą odpowiedź 18 miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania interferonu z powodu spadającego poziomu hemoglobiny i hematokrytu.

U 9 z 17 pacjentów (53%) uzyskano lub utrzymano całkowitą odpowiedź podczas 6 miesięcznego okresu terapii. W przypadku pięciu pacjentów, uzyskano częściową odpowiedź, natomiast u 3 pacjentów (18%) nie odpowiedziało na leczenie. Liczba flebotomii wymaganych do utrzymania hematokrytu $<0,45$ spadł z średnio 4,2 (zakres 2-10) w trakcie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii do 1,2 (zakres 0-4) podczas pierwszych 6 miesięcy terapii ($p=0,01$). Liczba płytek spadła niemal u każdego pacjenta, z średniej 377 (zakres 146-880) do średniej 224 (zakres 110-360) po 12 miesiącach terapii ($p<0,001$). Zaskakująco, średnia wartość MCV wzrosła z 74,7 do 83,5 ($p<0,01$). Dwóch pacjentów zostało poddanych suplementacji żelazem bez utraty kontroli choroby i ustąpieniem u jednego pacjenta długo utrzymującego się zapalenia jamy ustnej i języka. Oceniana klinicznie splenomegalia ustąpiła u 8/9 pacjentów ($p=0,01$). Istotną kontrolę świądu uzyskano u 10/12 pacjentów (83%), z średnią redukcją wyniku z 3,9 do 1,5 po 6 miesiącach terapii ($p<0,01$). Czas do uzyskania maksymalnej odpowiedzi różnił się i wyniósł od 1 tygodnia do 7 miesięcy (średnia 3,3 miesiące). W jednym przypadku zaobserwowano intensywną wrażliwość na terapię – całkowite ustąpienie objawów zaobserwowano po podaniu dwóch dawek leku. Działanie przeciwświądowe rekombinowanego interferonu alfa było zależne od dawki i ustępowało po zaprzestaniu przyjmowania leku.

Autorzy publikacji dokonali również przeglądu literatury (baza MEDLINE) opublikowanej do marca 1995 roku, dotyczącej stosowania interferonu alfa w terapii czerwonicy prawdziwej.

Tabela 7. Wyniki przeglądu literatury do 1995 roku uwzględnione w publikacji Taylor 1996

| Rok | Autorzy | Pacjenci (n) | CR* | PR** | Brak odpowiedzi | Świąd*** | Dawka (megaU/tydzień) | Nietolerancja |
|-------|-------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------------|---------------|
| 1991 | Ariad & Bezwoda | 1 | bd | bd | bd | 1/1 | 9 | 0/1 |
| 1991 | Cacciola et al. | 11 | 5/11 | 4/11 | 2/11 | bd | 21 | 0/11 |
| 1991 | Turri et al. | 11 | 4/11 | 3/11 | 4/11 | bd | 21 | 0/11 |
| 1991 | de Wolf et al. | 5 | 4/5 | 1/5 | 0/5 | 4/4 | 4,5-24 | 0/5 |
| 1993 | Finelli et al. | 13 | 11/13 | 2/13 | 0/13 | 8/13 | 9 | 3/13 |
| 1993 | Silver | 11 | 11/11 | 0/11 | 0/11 | bd | 9-12 | 0/11 |
| 1994 | Papineschi et al. | 11 | 4/11 | 5/11 | 2/11 | bd | 4,5-9 | 0/11 |
| 1994 | Castello et al. | 4 | 1/4 | 3/4 | 0/4 | bd | 9 | 0/4 |
| 1994 | Messora et al. | 1 | 1/1 | 0/1 | 0/1 | bd | 21 | 0/1 |
| 1995 | Muller et al. | 15 | bd | bd | bd | 12/15 | 9-24 | 5/15 |
| 1995 | Taylor et al. | 17 | 9/17 | 5/17 | 3/17 | 10/12 | 9-24 | 6/17 |
| Razem | | 100 | 50/84 60% | 23/84 27% | 11/84 13% | 34/44 77% | | 14/100 14% |

* kHct < 0,45; brak flebotomii; ** Hct <0,05 >0,45; zredukowany wymóg flebotomii; *** 50% redukcja; bd – brak danych

Opublikowane wyniki, obejmujące 100 pacjentów, wskazują iż 60% pacjentów (50/84) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, natomiast 27% pacjentów (23/84) odpowiedź częściową. U 13% (11/84) pacjentów nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie.

Spośród 44 pacjentów ocenianych pod kątem kontroli świądu, 77% (34/44) uzyskało >50% redukcję w objawach. Nietolerancja terapii wymagająca przerwania leczenia wystąpiła u 14% pacjentów.

Silver 1997 [15]

Publikacja raportuje wyniki skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii rekombinowanym interferonem alfa (2a lub 2b) (rIFNalfa) u 28 pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej, których wcześniejsza terapia obejmowała flebotomię (PHL) lub farmakoterapię hydroksymocznikiem (HU).

Analizie poddano dane od 12 mężczyzn i 16 kobiet w wieku od 24 do 64 lat (mediana 51 lat). Spośród 28 pacjentów, 13 (46%) było w wieku ≤50 lat. Czas trwania choroby do momentu rozpoczęcia terapii wyniósł od 1 do 196 miesięcy (mediana 36 miesięcy), z czego ponad połowa pacjentów (57%) była prowadzona przez co najmniej 72 miesiące. Okres terapii obejmującej tylko flebotomię (przed rozpoczęciem podawania interferonu) wahał się od 1 do 196 miesięcy (mediana 34 miesiące). Dziesięciu pacjentów było wcześniej poddanych terapii hydroksymocznikiem, a okres terapii wahał się od 4 do 81 miesięcy (mediana 34 miesiące).

Porównując średnią i całkowitą liczbę flebotomii dla każdego pacjenta, terapia rekombinowanym interferonem alfa, skutkowała znaczącym spadkiem potrzeby flebotomii w obu grupach pacjentów. Przed rozpoczęciem terapii interferonem, średnia liczba flebotomii w roku w obu grupach pacjentów mieściła się w zakresie od 0 do 21. Liczba terapeutycznych flebotomii w grupie pacjentów otrzymujących tylko ten rodzaj terapii mieścił się w zakresie od 0 do 120 (mediana 10). W grupie pacjentów otrzymujących hydroksymocznik, liczba flebotomii w ciągu roku wymaganych do utrzymania hematokrytu na poziomie ≤45% mieścił się w zakresie od 1 do 20 (mediana 7).

Podczas pierwszego roku terapii interferonem, wspomagająca flebotomia była wymagana u zbliżonego odsetka pacjentów w obu grupach (10/18 w grupie PHL i 6/10 w grupie HU). Po pierwszym roku terapii, wspomagająca flebotomia była wymagana tylko u dwóch pacjentów, u których podjęto próbę obniżenia dawki interferonu.

Przed rozpoczęciem terapii interferonem, w porównaniu do grupy pacjentów poddanych flebotomii, u pacjentów przyjmujących hydroksymocznik stwierdzono niższy poziom płytek krwi. Pomimo tego, w obu grupach zaobserwowano znaczącą odpowiedź na terapię interferonem – tylko u jednego pacjenta poziom płytek krwi wyniósł 625 000/dl po 2 latach terapii.

Do końca drugiego roku terapii, u 13 pacjentów z powiększoną śledzioną (również u tych pacjentów, u których terapia hydroksymocznikiem nie miała wpływu na jej wielkość) zaobserwowano znaczącą redukcję wielkości śledziony.

Podawanie interferonu wiązało się z uzyskaniem kontroli choroby, a próba przerwania terapii wiązała się z wzrostem hematokrytu, liczby płytek krwi oraz zwiększeniem rozmiaru śledziony u prawie wszystkich pacjentów. U dwóch pacjentów zaobserwowano remisję choroby przez okres ponad 1 roku pomimo przerwania przyjmowania interferonu – u pacjenta stwierdzono utrzymujące się zwiększenie liczby komórek szpiku.

U dwóch pacjentów w długim okresie obserwacji zaobserwowano wzrost wielkości śledziony i niewielki wzrost zwłóknienia szpiku po 5 i 9 latach terapii rIFN-alfa. Ogólny czas trwania choroby u tych pacjentów wyniósł odpowiednio 13 i 25 lat. Całkowitą odpowiedź (hematokryt <45%, liczba płytek krwi <400 000/dl) uzyskano po niewielkim zwiększeniu dawki rIFN-alfa, czemu towarzyszyło zmniejszenie wielkości śledziony.

Silver 2006 [16]

Publikacja raportuje wyniki skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii rekombinowanym interferonem alfa (2a lub 2b) u 55 pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej, których wcześniej poddano flebotomii lub terapii hydroksymocznikiem. Analizowana grupa pacjentów obejmuje 28 pacjentów opisanych w publikacji Silver 1997.

Przed rozpoczęciem terapii, wszystkich uczestników poddano flebotomii do uzyskania HCT $\leq 45\%$ (mężczyźni) i $\leq 42\%$ (kobiety). Początkowa dawka rIFN-alfa-2a lub rIFN-alfa-2b dla pierwszych 11 pacjentów wyniosła 3.0×10^6 U (3MU/m²), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (sc tiw). W dalszym etapie terapii dawka była dostosowywana w celu minimalizacji efektów niepożądanych. W dalszej części badania, wszyscy pacjenci otrzymywali wstępnie rIFN-alfa w dawce 1 MU, trzy razy w tygodniu podawany podskórnie, w zależności od powierzchni ciała pacjenta. Jeśli było potrzebne, dawkowanie było zwiększane o 0,5MU co 2-4 tygodnie do osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej 3MU/(sc tiw). Następnie dawkowanie było dostosowywane, by uzyskać niezależność od flebotomii z HCT $\leq 45\%$ u mężczyzn i $\leq 42\%$ u kobiet. Pacjenci dodatkowo otrzymywali kwas acetylosalicylowy (81mg/dzień) oraz w przypadku wystąpienia potrzeby - leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz przeciwdepresyjne.

Po uzyskaniu pełnej odpowiedzi terapeutycznej (HCT $\leq 45\%$ u mężczyzn i $\leq 42\%$ u kobiet, niezależność od flebotomii oraz poziom płytek krwi ≤ 600 000/dl), dawkowanie IFN-alfa stopniowo redukowano do poziomu pozwalającego utrzymać pacjenta w klinicznej remisji.

W ramach badania analizowano dane od pacjentów zebrane w czasie 13-letniego okresu obserwacji. W analizie zebrano dane od 28 mężczyzn i 27 kobiet. Średnia wieku wyniosła 50 lat (mediana – 51 lat; zakres 24-80), z czego połowa pacjentów była w wieku <50 lat, a 20% poniżej 40 lat. Część pacjentów była wcześniej poddawana flebotomii (37 pacjentów) lub flebotomii i terapii hydroksymocznikiem (18 pacjentów).

Całkowity czas trwania choroby od momentu diagnozy do zakończenia badania wahał się od 20 do 356 miesięcy (mediana 104 miesiące; średnia 106 miesięcy). U połowy pacjentów (27) czas trwania choroby był dłuższy z medianą równą 131 miesiący (10,9 lat), a u 13 pacjentów mediana tego okresu wyniosła 205 miesięcy (17,1 lat).

Średni okres terapii rIFN-alfa wyniósł 53 miesiące (zakres 2 miesiące – 14 lat).

Skuteczność terapii oceniano w oparciu o poziom płytek krwi oraz wielkość śledziony. U części pacjentów przeprowadzono również badanie szpiku kostnego.

Wpływ rIFN-alfa na poziom płytek krwi oceniano poprzez grupowanie wyników poszczególnych pacjentów do kwartyli przed rozpoczęciem terapii oraz po 6 miesiącach, 1 roku i 2 latach po rozpoczęciu terapii.

Po sześciu miesiącach terapii, 75% pacjentów uzyskało poziom płytek krwi $< 400 \times 10^9/l$. U pacjentów w czwartym kwartylu, mediana poziomu płytek zmniejszyła się z $922 \times 10^9/l$ do $434 \times 10^9/l$, a do końca 1 roku terapii, uzyskano dalszy spadek ($< 400 \times 10^9/l$), który utrzymywał się na takim poziomie.

Dane dotyczące wielkości śledziony były dostępne dla 51 pacjentów. Spośród nich, wielkość śledziony wyczuwanej palpacyjnie wyniosła od 1 do 5 cm u 20 pacjentów, od 6 do 10 cm u 6 pacjentów i > 11 cm u 4 pacjentów. Po zakończeniu 2 roku terapii, u żadnego pacjenta bez splenomegalii w momencie rozpoczęcia terapii nie rozwinęła się splenomegalia. U pozostałych 30 pacjentów, wielkość śledziony uległa znaczącej redukcji u 27 z nich, z czego u 23 stała się niewyczuwalna palpacyjnie. U trzech pozostałych pacjentów przebieg choroby był długi, czemu towarzyszyła znaczna splenomegalia i oraz wczesna mielofibroza. U jednego pacjenta uzyskano redukcję wielkości śledziony o 50%.

Przeżycie wolne od choroby wyniosło w przybliżeniu 10 lat (zakres 1,7 – 30 lat).

5.3. Bezpieczeństwo

Cimino 1993 [11] (n=13)

Efekty niepożądane były nieznaczne i były kontrolowane przez przyjmowanie paracetamolu, a żaden z pacjentów nie przerwał terapii.

Gilbert 1998 [12] (n=13)

Terapia była dobrze tolerowana, a efekty niepożądane zgłaszane przez >5% pacjentów obejmowały gorączkę, przeziębienie, bóle stawów i mięśni, zmęczenie, utratę apetytu, łysienie, rumień i stwardnienie w miejscu podania, biegunkę oraz objawy neurologiczne. Większość efektów niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany, przemijający i szybko odwracalny w przypadku modyfikacji dawkowania. Niemal wszyscy pacjenci doświadczyli na początku terapii objawów grypopodobnych. Utrzymujące się objawy grypopodobne oraz przewlekłe zmęczenie było przyczyną rezygnacji z terapii przez 5 pacjentów.

Ozturk 1998 [14] (n=54)

Sześciu pacjentów (86%) doświadczyło gorączki i bólu mięśni, które były kontrolowane poprzez podanie paracetamolu. U jednego pacjenta rozwinęła się nefrotoksyczność 3-4. stopnia, co było przyczyną przerwania leczenia. Jeden pacjent przerwał terapię z powodu niedostosowania się do zaleceń lekarskich, jednak zaobserwowano u niego odpowiedź na leczenie.

Silver 1997 [15] (n=28)

U wszystkich pacjentów zaobserwowano wystąpienie objawów grypopodobnych, o różnym stopniu nasilenia, które zależały od dawki, jednak rzadko były na tyle poważne by wpływały na pracę lub jakość życia pacjentów. Efekty niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 2 pacjentów.

Spośród pacjentów analizowanych w ramach tej publikacji 16/28 (57%) było poddanych terapii przez okres ponad 6 lat. U żadnego pacjenta nie rozwinął się nowotwór oraz nie zaobserwowano incydentów zakrzepowych i krwotocznych.

Silver 2006 [16] (n=55)

Spośród 55 pacjentów, 8 przerwało (15%) leczenie z powodu toksyczności. U jednego pacjenta, po 6 latach terapii rozwinął się chłoniak z dużych komórek B. U trzech pacjentów (z długim przebiegiem choroby), pomimo terapii rIFN-alfa rozwinęła się postępująca mielofibroza oraz rozległa splenomegalia. Terapię przerwano po medianie 13,2 lat z uwagi na brak kontroli zaawansowanej postaci choroby.

W trakcie terapii, u żadnego z pacjentów nie stwierdzono incydentów zakrzepowych i krwotocznych.

U wszystkich pacjentów wystąpiły objawy grypopodobne o różnym stopniu nasilenia i były zależne od dawki leku, z czego u 16 pacjentów efekty niepożądane były nieznaczne. U 26 pacjentów stwierdzono bóle głowy, zmęczenie, przeziębienie i gorączkę (38,5° C) przez okres 6 miesięcy, które stopniowo ustępowały w ciągu kolejnych 6 miesięcy.

Efekty niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 8 pacjentów i obejmowały: poważne osłabienie (n=3), nieostre widzenie (n=2), złożone napady (n=1), depresję (n=1) oraz peryferyjne zapalenie nerwów (n=1).

U jednego pacjenta wystąpiła wysypka rumieniowa stopnia 2, która ustąpiła po zmianie terapii z rIFN-alfa-2b na rIFN-alfa-2a.

5.3.1. Dane dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych

IntronA (interferon-alfa-2b) [4]

Tabela 8 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | | | | | |
|------------------------------------|--|---|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------|
| | Bardzo często (≥1/10): | Często (≥1/100 do 1/10): | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100): | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000): | Bardzo rzadko (<1/10 000): | Nieznaną: |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe* | Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa | Zakażenia bakteryjne | Zapalenie płuc, posocznica | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|---------------------|---|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Leukopenia | Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia | | Anemia aplastyczna | Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | Sarkoidoza, zaostrenie sarkoidozy | Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy | | | Cukrzyca, nasilenie cukrzycy | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Jadłowstręt | Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie | | | Hiperglikemia, hipertriglicydemia, nasilenie łaknienia | |
| Zaburzenia psychiczne | Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość | Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego | | Myśli samobójcze | Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami | Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego, mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach | Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku | Neuropatia obwodowa | | Krwotok mózgowo-naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia | Mononeuropatie, śpiączka |
| Zaburzenia oka | Niewyraźne widzenie | Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka | | Wylewy do siatkówki, retinopatie (również obrzęk płamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej, zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk | Surowicze odwarstwienie siatkówki | |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|----------------|--|--|
| | | | | waty" | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Zawroty głowy, szумы uszne | | | Gluchota, zaburzenia słuchu | |
| Zaburzenia serca | | Kołatanie serca, tachykardia | | Kardiomiopatia | Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego | Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia |
| Zaburzenia naczyniowe | | Nadciśnienie tętnicze | | | Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność*, kaszel* | Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel | | | Nacieki płucne, zapalenie płuc | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja | Wrzodzące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce | | | Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodzące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł | Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | Hepatomegalia | | | Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość | Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów), wysypka grudkowo-płamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry | | | Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy | Zapalenie stawów | | | Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Częstomocz | | | Niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zespół nerczycowy | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia | | | | |

| | | | | | | |
|---|--|-----------------------------|--|--|---|--|
| | | pochwy | | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie | Ból w miejscu wstrzyknięcia | | | Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy | |
| Badania diagnostyczne | Spadek masy ciała | | | | | |

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym. Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca.

Donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych u pacjentów leczonych interferonami alfa, w tym chorób tarczycy, toczenia rumieniowatego układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii.

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Tabela 9. Podsumowanie wyników analizy klinicznej (badania obserwacyjne bez grupy kontroli, serie przypadków)

| Rok | Autorzy | Pacjenci (n) | CR* | PR** | Brak odpowiedzi | Świąd*** | Dawka (megaU/tydzień) | Nietolerancja |
|------|-------------------|--------------|-------|------|-----------------|----------|-----------------------|---------------|
| 1991 | Ariad & Bezwoda | 1 | bd | bd | bd | 1/1 | 9 | 0/1 |
| 1991 | Cacciola et al. | 11 | 5/11 | 4/11 | 2/11 | bd | 21 | 0/11 |
| 1991 | Turri et al. | 11 | 4/11 | 3/11 | 4/11 | bd | 21 | 0/11 |
| 1991 | de Wolf et al. | 5 | 4/5 | 1/5 | 0/5 | 4/4 | 4,5-24 | 0/5 |
| 1993 | Cimino et al. | 13 | bd | bd | 3/13 | Bd | 9 | 0/13 |
| 1993 | Finelli et al. | 13 | 11/13 | 2/13 | 0/13 | 8/13 | 9 | 3/13 |
| 1993 | Silver | 11 | 11/11 | 0/11 | 0/11 | bd | 9-12 | 0/11 |
| 1994 | Papineschi et al. | 11 | 4/11 | 5/11 | 2/11 | bd | 4,5-9 | 0/11 |
| 1994 | Castello et al. | 4 | 1/4 | 3/4 | 0/4 | bd | 9 | 0/4 |
| 1994 | Messori et al. | 1 | 1/1 | 0/1 | 0/1 | bd | 21 | 0/1 |
| 1995 | Muller et al. | 15 | bd | bd | bd | 12/15 | 9-24 | 5/15 |

| | | | | | | | | |
|--|---------------|-----|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------|-----------------|
| 1996 | Taylor et al. | 17 | 9/17 | 5/17 | 3/17 | 10/12 | 9-24 | 6/17 |
| 1998 | Ozturk et al. | 7 | 6/7 | 1/7 | 0/7 | 4/5 | 9-30 | 5/7 |
| 1998 | Gilbert | 8 | bd | bd | bd | bd | 17,5-35 | bd |
| 1997 | Silver | 28 | bd | bd | bd | bd | 9-70 | 2/28 |
| 2006 | Silver | 55 | bd | bd | bd | bd | 9-12 | 8/55 |
| Razem | | 203 | 56/91 (61%) | 23/91 (25%) | 14/104 (13%) | 39/50 (78%) | | 29/203 (14%) |
| * kHct < 0,45; brak flebotomii; ** Hct <0,05 >0,45; zredukowany wymóg flebotomii; *** 50% redukcja; bd – brak danych | | | | | | | | |

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.

Spośród 50 pacjentów ocenianych pod kątem kontroli świądu, 78% (39/50) uzyskało >50% redukcję w objawach.

Nietolerancja terapii wymagająca przerwania leczenia wystąpiła u 14% pacjentów.

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie interferonu-alfa-2b wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się do stabilizacji parametrów hematologicznych (poziom hemoglobiny, hematokrytu, płytek krwi), niezależności od flebotomii oraz redukcji splenomegalii.

Z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną interferonu alfa-2b w populacji zgodnej z wnioskowaną (brak badań bezpośrednio porównujących z grupą kontrolną), 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.

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o interferon alfa-2b u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: D45 (czerwieńca prawdziwa).

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla interferonu alfa-2b uznano chemioterapię opartą o hydroksymocznik (Hydroxycarbamidum, Hydroxyurea), gdyż jest to lek refundowany na terenie Polski w analizowanym wskazaniu oraz jest rekomendowany w terapii czerwieńcy prawdziwej.

Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 1 tydzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci. Dodatkowo, średnia dawka interferonu alfa-2b we włączonych do analizy klinicznej badaniach wynosiła 3 mU/3 x w tygodniu.

Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

Koszty

Terapia pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa), może obejmować różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszt podania leku, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 10 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem interferonu alfa-2b u pacjentów z czerwienicą prawdziwą

| Konsekwencje zdrowotne | |
|---|----------------------------------|
| Korzyści zdrowotne | Wynik |
| Cimino 1993 | Przed vs. po (p) |
| Flebotomia (/rok) | 8,9 vs. 3,4 (p=0,001) |
| Hemoglobina (g/dl) | 20,2 vs. 15,1 (p=0,003) |
| Hematokryt (%) | 57,4 vs. 47,4 (p=0,002) |
| WBC (x10 ⁹ /l) | 10,2 vs. 7,5 (p=0,01) |
| Płytki krwi (x 10 ⁹ /l) | 486 vs. 289 (p=0,002) |
| Gilbert 1998 (po terapii indukcyjnej) | Zmiana (%) (zakres %) |
| Wielkość śledziony | -73 (-400 do 0) |
| Leukocyty | -48 (-78 do -6) |
| Płytki krwi | -27 (-76 do +165) |
| Hematokryt | 2 (-9 do +24) |
| Ozturk 1998 | n/N Przed-po |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | 6/7 |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | 1/7 |
| Niezależność od flebotomii | 7/7 |
| Średni poziom hemoglobiny (g/dl) | 18,1 vs. 13,5 (p<0,05) |
| Średni poziom płytek krwi (x10 ⁹ /l) | 567,9 vs. 326,5 (p<0,05) |
| Średnia objętość krwinki (ft) | 72,4 vs. 83,9 (p<0,05) |
| Świąd | 4,4 vs. 1,2 (p<0,05) |
| Taylor 1996 | n/N Przed-po |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | 9/17 |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | 5/17 |
| Liczba flebotomii wymaganych do utrzymania hematokrytu <0,45 | 4,2 (2-10) vs. 1,2 (0-4), p=0,01 |
| Średni poziom płytek krwi | 377 (146-880) vs. 224 (110-360) |
| Ustąpienie splenomegalii | 8/9 (p=0,01) |
| Kontrola świądu | 10/12 |
| Świąd (0-5 pkt.) | 3,9 vs. 1,5 (p<0,01) |
| Silver 1997 | |
| | |
| Silver 2006 | |
| Poziom płytek krwi <400 x 10 ⁹ /l | 75% |
| Mediana poziomu płytek (dla pacjentów w IV kwartylu) (x 10 ⁹ /l) | 922 vs. 434 |
| Redukcja wie kości śledziony u pacjentów ze splenomegalią | 27/30 |
| Działania niepożądane | |
| Gilbert 1998 | |

| Konsekwencje zdrowotne | |
|--|-------|
| Rezygnacja z terapii | 5/54 |
| Ozturk 1998 | |
| Gorączka i ból mięśni | 6/7 |
| Nefrotoksyczność 3-4. stopnia prowadząca do przerwania terapii | 1/7 |
| Silver 2006 | |
| Nefrotoksyczność stopnia prowadząca do przerwania terapii | 8/55 |
| Chłoniak z dużych komórek B | 1/55 |
| Bóle głowy, zmęczenie, przeziębienie i gorączka | 26/55 |
| Poważne osłabienie | 3/55 |
| Nieostre widzenie | 2/55 |
| Złożone napady | 1/55 |
| Depresja | 1/55 |
| Zapalenie nerwów peryferyjnych | 1/55 |
| Wysypka rumieniowa stopnia 2 | 1/55 |

Tabela 11. Podsumowanie kosztów różniących na 1 tydzień terapii.

| Schemat chemioterapii | Dawkowanie (min-max) | Koszty leku / 1 tydzień / PLN (min-max) | Koszt inkrementalny / PLN (min-max) |
|-----------------------|--|---|-------------------------------------|
| Hydroksymocznik | 500 mg/dobę (500-1 000) (ChPL) | 4,75 (4,75 – 9,50) (Obwieszczenie MZ) | - |
| Interferon alfa-2b | 3 mU/3x tydzień (2-10 mU/3x tydzień) (badania uwzględnione w analizie klinicznej) | 158,60 (105,73 – 528,67) (Obwieszczenie MZ) | 153,85 (100,98 – 519,17) |

6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie interferonu-alfa-2b wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się do stabilizacji parametrów hematologicznych (poziom hemoglobiny, hematokrytu, płytek krwi), niezależności od flebotomii oraz redukcji splenomegalii.

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 analizy 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 z terapią hydroksymocznikiem.

7. Analiza wpływu na budżet

Produkt leczniczy IntronA (interferon alfa-2b) jest obecnie refundowany w ramach chemioterapii. Zestaw wskazań refundowanych podano w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 [17], jest wśród nich D45 czerwienica prawdziwa.

Ze względu na brak szczegółowych danych pochodzących z NFZ zestawiono potencjalne roczne koszty stosowania produktu leczniczego interferon-alfa-2b w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce w populacji wskazanych przez ekspertów (pozyskanych w poprzednich ocenach).

7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

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).

Tabela 12. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania interferonu α -2b wnioskowanych technologii w czerwienicy prawdziwej

| Wariant | Dawka | Cena za dawkę / PLN | Długość leczenia w roku/dni | Populacja |
|------------|------------------|---------------------|-----------------------------|-----------|
| podstawowy | 3 mU/3x tydzień | 16,78 za 1 mU | 52 tygodnie | 300 |
| minimalny | 2 mU/3x tydzień | 16,78 za 1 mU | 52 tygodnie | 100 |
| maksymalny | 10 mU/3x tydzień | 16,78 za 1 mU | 52 tygodnie | 700 |

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

| Interwencja | Wskazanie | Wariant | Roczny koszt terapii / PLN |
|-------------------------|------------------------------------|------------|----------------------------|
| Interferon α -2b | Czerwieńca prawdziwa (ICD-10: D45) | podstawowy | 2 474 185 |
| | | minimalny | 549 819 |
| | | maksymalny | 19 243 661 |

7.2. Ograniczenia i wnioski

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.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

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.

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego interferon alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem D45 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.)

W korespondencji z dnia 11 kwietnia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem: D45 (czerwieńca prawdziwa). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego interferon alfa-2b oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu (do dnia zakończenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi).

Problem zdrowotny

Czerwieńca prawdziwa jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia jest nieznaną. Czerwieńca 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 śledziona i wątrobie. U ~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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 wskazany w leczeniu: przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C; białaczki włochatokomórkowej; przewlekłej białaczki szpikowej; szpiczaku mnogim; chłoniaku grudkowym; rakowiaku; czerniaku złośliwym.

Produkt leczniczy IntronA (interferon alfa-2b) jest obecnie refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniu D45 czerwienica prawdziwa.

Alternatywne technologie medyczne

W terapii cytoredukcyjnej chorób mieloproliferacyjnych oprócz anagrelidu (ANA) stosuje się hydroksymocznik (HU) oraz interferon.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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 ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki zaprezentowane w publikacji Taylor 1996, obejmujące badania opublikowane do 1995 roku, które uzupełniono o badania nieuwzględnione w ww. publikacji oraz opublikowane po 1995 roku.

Wszystkie odnalezione publikacje raportują studia przypadku/ów, stąd wnioskowanie oparte na prezentowanych w nich wynikach jest ograniczone.

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.

Interferon alfa-2b okazał się lekiem bezpiecznym, a najczęściej występujące działania niepożądane 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.

Analiza ekonomiczna

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 analizy 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.

Analiza wpływu na budżet

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.

Rekomendacje

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie interferonu alfa u pacjentów obarczonych 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.

9. Piśmiennictwo

- [1] Provan D., Singer C.R.J., Hematologia kliniczna, PZWL 2008;
- [2] Krzakowski M. (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Tom II, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- [3] Dmoszyńska A, Robak T. Podstawy Hematologii, Lublin 2008
- [4] Dmoszyńska A. Hematologia, Wielka Interna. Warszawa 2011
- [5] Pegylowany Interferon α -2a, we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej, Raport Nr: AOTM-RK-431-3/2014
- [6] Charakterystyka Produktu Leczniczego IntronA
- [7] Barbui T., et al. (2011) Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet, J Clin Oncol. 29(6):761-70.
- [8] Barbui T., et al. (2012) Comments on ELN Recommendations to Diagnosis, Prognosis and Treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia, Onkologie 6(3):159-64.
- [9] MPD study group, Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms, http://www.nmpn.org/files/NMPN_guidelines_2013.pdf, dostęp 8.05.2014
- [10] Tefferi A., et al. (2013) Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management, Am. J. Hematol. 88:508-16
- [11] Cimino R., et al. Recombinant interferon α -2b in the treatment of polycythemia vera. American Journal of Hematology 44:155-7.
- [12] Gilbert H.S. (1998) Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon- α -2b. Cancer 83(6):1205-13.
- [13] Taylor P.C., et al. (1996) Efficacy of recombinant interferon-alpha (rIFN- α) in polycythaemia vera: a study of 17 patients and an analysis of published data. British Journal of Haematology 92:55-9.
- [14] Ozturk A., et al. (1998) Therapeutic efficacy of recombinant interferon-alpha in polycythaemia vera. Acta Haematol 99:89-91.
- [15] Silver R.T. (1997) Interferon alfa: effects of long-term treatment for polycythemia vera. Seminars in Hematology 34(1):40-50.
- [16] Silver R.T. (2006) Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon- α . Cancer 107:451-8.
- [17] Lista leków refundowanych - obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>, dostęp 24.04.2014

10. Aneks

10.1. Załącznik 1. Wyciąg z obwieszczenia MZ z 23.04.2014

| Subst. czynna | Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urz. cena zbytu | Limit finans. | Ref. wskaz. |
|----------------------|---|---|-----------------|---------------|-------------|
| Dacarbazinum | DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924 | 1012.0, Dacarbazinum | 196,73 | 162,76 | C.16. |
| | DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020 | | 310,07 | 325,52 | |
| | Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500 | | 155,03 | 162,76 | |
| | Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807 | | 155,03 | 162,76 | |
| | Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609 | | 310,07 | 325,52 | |
| | Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708 | | 77,5 | 81,38 | |
| Etoposidum | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016 | 1016.0, Etoposidum | 15,12 | 15,88 | C.24. |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115 | | 21,6 | 22,68 | |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214 | | 43,2 | 45,36 | |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313 | | 86,4 | 90,72 | |
| | Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909991070083 | | 16,2 | 17,01 | |
| Hydroxycarbamidum | Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758 | 126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydroksymoczniki | 64,58 | 67,81 | D45 |
| | Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927 | | 86,12 | 67,81 | |
| Interferonum alfa | Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m., 1 amp. a 1 ml, 5909990861118 | 1024.1, interferonum alfa | 105,84 | 111,13 | C.32. |
| | Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml, 1 amp. a 1 ml, 5909990861217 | | 211,68 | 222,26 | |
| Interferonum alfa-2a | Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła), 5909990465118 | 1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a | 50,33 | 52,85 | C.33. |
| | Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła), 5909990465316 | | 100,67 | 105,7 | |
| | Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła), 5909990465415 | | 150,99 | 158,54 | |
| Interferonum alfa-2b | IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml, 1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki), 5909990004805 | 1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b | 419,58 | 440,56 | C.34. |
| | IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik), 5909990858118 | | 302,1 | 317,21 | |
| | IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik), 5909990858217 | | 503,49 | 528,66 | |
| Melphalanum | Alkeran, tabl.powl., 2 mg, 25 tabl., 5909990283514 | 235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan | 311,04 | 326,59 | C.39. |