



## Rekomendacja nr 67/2014

z dnia 25 lutego 2014 r.

### 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 ramach programu chemioterapii niestandardowej

**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.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego Interferon alfa-2b w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu D18.1 w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

#### Problem zdrowotny

Naczyniaki (znamiona naczyniowe) są to rozmaite zmiany istniejące zazwyczaj od urodzenia. Powstające w wyniku bądź rozszerzenia naczyń krwionośnych (*naevus flammeus*), bądź rozrostu naczyń włosowatych, tętniczych, żylnych lub chłonnych. Rozróżnia się naczyniaki krwionośne (*haemangioma*) oraz naczyniaki chłonne (*lymphangioma*).

Naczyniaki chłonne dzielimy na zwykłe i jamiste (*Lymphangioma simplex et cavernosum*). W naczyniaku chłonnym zwykłym wykwitami pierwotnymi są pęcherzyki, z których przy nakłuciu wydobywa się przezroczysty płyn. Odmiana jamista ma charakter głębszych, sprężystych tworów guzowatych, niekiedy pokrytych na powierzchni przezroczystymi pęcherzykami. Jeśli pęcherzyki są krwotoczne, naczyniak ma charakter mieszany (*lymph-haemangioma*).

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania naczyniaków chłonnych. W dwóch odnalezionych pracach polskich badaczy przedstawiono informacje na temat



liczby pacjentów, których leczono z powodu naczynek chłonnych. W pracy z 1996 roku, autorzy wskazują, iż w latach 1975-1994 w klinice (Akademia Medyczna Wrocław) leczono 45 dzieci z naczyniakami limfatycznymi. Praca z roku 2012 podaje, iż w latach 2000-2010 w Klinice Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej w Poznaniu leczonych było 40 dzieci z naczyniakami chłonnymi.

Najczęstszym umiejscowieniem jest: twarz, błony śluzowe jamy ustnej oraz okolice płciowe.

Po zakończeniu inwolucji resztkowe naczyniaki skórne można skutecznie usuwać za pomocą lasera. Naczyniaki są wrażliwe na glikokortykosteroidy (miejscowo ostrzykuje się zmianę i dodatkowo stosuje lek p.o. lub i.v.). Leczenie glikokortykosteroidem rozważa się w wybranych przypadkach zajęcia oczodołu lub narządów wewnętrznych, gdy naczyniaki powodują samoistne krwawienia. Leczenie operacyjne stosuje się rzadko, głównie w przypadku dużych rosnących guzowatych naczynek narządów wewnętrznych, niereagujących na leczenie kortykosteroidami. Wskazana jest wcześniejsza embolizacja guza.

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Terapia naczynek obejmuje stosowanie między innymi: kortykosteroidów, interferonu (alfa lub gamma) oraz leków stosowanych w chemioterapii (winkrystyna lub cyklofosfamid). Terapie te stosuje się pojedynczo, w leczeniu skojarzonym lub w ramach leczenia wspomagającego przy chirurgicznym zabiegu wycięcia zmiany, iniekcji bezpośrednio do zmiany, terapii laserowej lub skleroterapii.

W przypadku naczynek krwionośnych (ze szczególnym uwzględnieniem naczynek wczesniemowlęcych) skuteczny okazuje się propranolol.

### **Skuteczność kliniczna**

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Włączone badania raportowały wyniki terapii u pacjentów (studia przypadków) z diagnozą limfangiomaszy lub zespołu Gorham-Stout, w przebiegu których występują naczyniaki chłonne.

Analiza objęła 9 pacjentów z chorobą Gorham-Stout oraz 4 pacjentów z limfangiomaszą.

W grupie pacjentów (n = 9) z chorobą Gorham-Stout, interferon-alfa-2b był stosowany w dawce od 1 mln IU/m<sup>2</sup> do maksymalnej w wysokości 3 mln IU/m<sup>2</sup>. U 8 na 9 pacjentów zaobserwowano

stabilizację choroby odnoszącą się do zmian kostnych, a u dwóch pacjentów zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. U jednego z pacjentów, który nie stosował się do zaleceń lekarskich zaobserwowano progresję zmian w śledzionie oraz trzy złamania w różnych kościach długich w ciągu jednego roku od momentu przerwania terapii interferonem i bisfosfonianami. Wznowienie terapii skutkowało stabilizacją ilości i wielkości zmian w śledzionie oraz tylko 1 złamaniem w trakcie 3 letniego okresu obserwacji. W przypadku jednego pacjenta, terapia interferonem-alfa-2b spowodowała wystąpienie trombocytopenii i hepatopatii, które wymagały zaprzestania podawania leku. Pacjent wymagał zabiegu operacyjnego, a dalszą stabilizację progresji choroby uzyskano poprzez stosowanie pegylowanego interferonu-alfa-2b.

W grupie 4 pacjentów z diagnozą limfangiomatozy, zastosowanie interferonu-alfa-2b było skuteczne u 3 pacjentów (brak hospitalizacji, poprawa tolerancji wysiłku fizycznego, poprawa funkcji oddechowych, wzrost wagi). W jednym przypadku terapia interferonem-alfa-2b okazała się nieskuteczna.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W opisach przypadków Reinhardt 1997, Venkatramani 2011, Timke 2007 toksyczność terapii oceniono jako średnią. Efekty niepożądane raportowane w odnalezionych badaniach obejmowały: spadek apetytu, nudności, anemię (zmniejszenie dawki powodowało ustąpienie objawów), wahania nastroju, średnią neutro- i trombocytopenię, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, wysuszone oczy i zmęczenie (nie wymagały zmiany dawkowania).

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego IntronA (interferon alfa-2b) do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: zapalenie gardła, zakażenia wirusowe, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, jadłowstręt, depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna, pobudzenie, nerwowość, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach, niewyraźne widzenie, duszność, kaszel, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, zwiększona potliwość, ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, spadek masy ciała hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

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

Wartość refundacji dla interferonu-alfa-2b we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D18.1 wyniosła w roku 2012 ponad 2,7 tys. PLN (wpłynął jeden wniosek i wydana została jedna zgoda) i ponad 3,6 tys. PLN w roku 2013 (wpłynął jeden wniosek i została wydana jedna zgoda).

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

Odnalezione wytyczne (Drolet 2013, Biesbroeck 2013) rekomendują rozważenie zastosowania propranololu w terapii naczynek krwionośnych wczesnodziecięcych w sytuacji zagrożenia owrzodzeniem lub upośledzeniem funkcji życiowych. Odnaleziony przegląd nowoczesnych metod leczenia naczynek chłonnych (Blatt 2013) jako skuteczną formę leczenia wskazuje na farmakoterapię (sirolimus, sildenafil).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Interferonu alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 D18.1, 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 73/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. 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”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. 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”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-8/2014. Interferon alfa 2b, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu). Sirolimus, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 (Naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu) D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.