



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 76/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.2, C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81).*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2).*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego interferon  $\alpha$ -2a, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Spośród 11 odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w chorobie Hodgkina, żadna nie odnosiła się do stosowania interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu. Brak jest też prac klinicznych które zadowalająco dokumentowałyby skuteczność takiego postępowania.*

*W przypadku chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych, dowody naukowe o niskiej jakości przemawiają za skutecznością kliniczną stosowania interferonu  $\alpha$ -2a. Znajduje to odzwierciedlenie w wielu rekomendacjach klinicznych, w tym w zaleceniach Polskiej Unii Onkologii.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie interferonu-alfa-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za



wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2); nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81) oraz podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) należą do grupy chorób określanych jako mastocytoza, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach. Do kodu ICD10 C96.2 zaliczają się następujące dwa wskazania szczegółowe: agresywna mastocytoza układowa oraz guzy z komórek tucznych (mięsak mastocytowy).

Agresywną mastocytozę układową charakteryzuje nacieczenie przez mastocyty wielu narządów, powodujące ich uszkodzenie i zaburzenie funkcji. Odnacza się zagrażającą życiu dysfunkcją narządów na skutek nacieczenia mastocytów.

Mięsak mastocytowy to inwazyjny, jednoogniskowy guz mastocytowy z nisko zróżnicowanymi mastocytami.

Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LP HL lymphocyte predominance)

Występuje rzadko – około 5%. Klinicznie zwykle w postaci zlokalizowanej. Przebieg jest powolny, wznowy choroby późne. Uzyskuje się 90% 15-letnich przeżyć. Obecnie uważa się, że jest to jednostka chorobowa bliższa chłoniakom grudkowym niż klasycznej ziarnicy złośliwej. Komórki nowotworowe tego typu chłoniaka różnią się od typowych komórek nowotworowych i wykazują obecność innych antygenów.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (classical Hodgkin lymphoma):

- Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego (NS, nodular sclerosis) – najczęstsza postać ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się dwa podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykazuje gorsze rokowania.
- Chłoniak Hodgkina, typ mieszanokomórkowy (MC, mixed cellularity) – drugi co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.
- Chłoniak Hodgkina, z dużą ilością limfocytów (lymphocyte rich) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, nie dający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.
- Chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (LD, lymphocyte depletion) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Interferony wykazują silne właściwości antyproliferacyjne wobec niektórych komórek, wpływają na ich różnicowanie oraz działają stymulująco na układ immunologiczny. Hamują tworzenie naczyń krwionośnych (angiogenezę). Rekombinowany interferon  $\alpha$  różni się od naturalnego brakiem bocznych łańcuchów cukrowych (glikolizacji), co jednak nie wpływa na jego aktywność biologiczną.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne:

- choroba Hodgkina (ICD10: C81): bleomycini sulphas; carboplatinum; chlorambucilum; cisplatinum; cyclophosphamidum; cytarabinum; cytarabinum depocyte; dacarbazinum; doxorubicinum; epirubicini hydrochloridum; etoposidum; fludarabini phosphas; hydroxycarbamidum; ifosfamidum; melphalanum; mercaptopurinum; methotrexatum; thiotepa; vinblastini sulfas; vincristini sulfas; vinorelbinum
- guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2): bleomycini sulphas; carboplatinum; cisplatinum; cladribinum; cyclophosphamidum; cytarabinum; dacarbazinum; doxorubicinum; epirubicini hydrochloridum; etoposidum; idarubicini hydrochloridum; ifosfamidum; mercaptopurinum; methotrexatum; tioguaninum; vinblastini sulfas; vincristini sulfas; vinorelbinum

Jako komparatory dla interferonu  $\alpha$ -2a w odnalezionej publikacji w wskazaniu agresywna postać mastocytozy układowej stosowano: hydroksymocznik, imatynib, 2-chlorodeoksyadenozynę.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z guzami z komórek tucznych.

Odnaleziono wyłącznie dane dotyczące stosowania interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z agresywną postacią mastocytozy układowej.

Interferon  $\alpha$ -2a

Odnaleziono wyłącznie jedną publikację (Lim 2009), stanowiącą analizę retrospektywną, w której oceniano skuteczność interferonu  $\alpha$  (nie sprecyzowano, czy stosowano interferon  $\alpha$ -2a czy 2b) w populacji pacjentów z mastocytozą układową, w tym z agresywną postacią choroby. Do grupy otrzymującej interferon  $\alpha$  z/bez prednizonu włączono 14 pacjentów (w ostatecznej analizie zestawiono dane dla 10 pacjentów, obserwacja > 1 mies.) z agresywną postacią mastocytozy układowej (poza interferonem oceniano również skuteczność hydroksymocznika, n=1, imatynibu, n=4, 2-chlorodeoksyadenozyny, n=2). Dawka interferonu wahała się od 0,5 miliona jednostek / dzień do 10 milionów jednostek / 3 x dziennie.

W publikacji przedstawiono dane w podziale na subpopulacje dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie interferonem w grupie pacjentów z agresywną postacią mastocytozy układowej wyniósł 60% i był najwyższy ze wszystkich ocenianych w analizie interwencji (hydroksymocznik (0/1; 0%), imatynib (2/4; 50%), 2-chlorodeoksyadenozyna (1/2; 50%)).

Nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących oceny skuteczności interferonu  $\alpha$ -2a w chorobie Hodgkina.

W publikacji Lim 2009 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: zmęczenie, depresję oraz trombocytopenię.

W badaniu Verstovsek 2008 raportowano następujące zdarzenia niepożądane o 3 stopniu ciężkości (% populacji, dane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania niezależnie od wskazania, n = 67): wodobrzusze (1,5); migotanie przedsionków (1,5); duszności (4,5); zmęczenie (4,5); bóle głowy (7,5); krwotoki (1,5); hiperurykemia (1,5); nudności/wymioty (4,5); ból (4,5), palpacje (1,5); zaburzenia poziomu płytek krwi (9,0); wysięk z opłucnej (10,4).

W publikacji Purtil 2008 u pacjenta z agresywną postacią mastocytozy układowej zaobserwowano następujące późne (co najmniej 2 tygodnie po pierwszej dawce leku) zdarzenia niepożądane: gorączka neutropeniczna (3 stopień ciężkości), ból kości (2 stopień ciężkości), biegunka (2 stopień ciężkości).

W początkowym okresie stosowania interferonu  $\alpha$  często obserwuje się zespół objawów grypopodobnych, które zależą od dawki leku i zmniejszają się w trakcie terapii (tachyfilaksja). Obserwuje się również granulocytopenię, trombocytopenię i niedokrwistość ustępujące po zakończeniu leczenia. Stosowanie w większych dawkach powoduje zaburzenia ze strony przewodu

pokarmowego, układu nerwowego, układu krążenia, w trakcie leczenia mogą pojawić się wykwity skórne, świąd, wypadanie włosów oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia; często obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wzrost stężenia bilirubiny, niewielki białkomocz, obniżenie stężenia lipoprotein, rzadziej stwierdza się zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi.

### **Analiza ekonomiczna**

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

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

Oszacowania kosztów refundacji interferonu  $\alpha$ -1b w przedmiotowych wskazaniach dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z ChPL leków, ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego.

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.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 8 mln PLN (3 mln PLN – 312 mln PLN).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z chorobą Hodgkina wyniósł ok. 0,9 mln PLN (0,3 mln PLN – 37 mln PLN).

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

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w chorobie Hodgkina, żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono 3 rekomendacje postępowania klinicznego (w tym jedna polska – PUO 2013) w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Interferon  $\alpha$  (bez rozróżnienia na interferon  $\alpha$ -2a i 2b) wymieniany jest w dwóch z nich jako opcja leczenia. Rekomendacja Andersen 2012 oparta o przegląd systematyczny podkreśla, że obecnie nie jest rekomendowane żadne konkretne leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej, a leczenie interferonem stanowi jedną z najlepiej zbadanych opcji. Polskie rekomendacje leczenia agresywnej mastocytozy układowej zalecają stosowanie interferonu  $\alpha$ -2b.

Jedna z odnalezionych rekomendacji (PUO 2011) odnosiła się do stosowania dazatynibu w agresywnej postaci mastocytozy układowej. Dazatynib wykazał pewną skuteczność u chorych z obecną mutacją KITD816V jednak liczba danych jest zbyt skromna do wydania rekomendacji na temat stosowania dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Polskie rekomendacje dotyczące leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej są zgodne z zapisami podręcznika Interna Szczeklika (Szczekliki 2013).

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji leczenia guzów z komórek tucznych.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Interferon  $\alpha$ -2a, dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81, AOTM-RK-431-2/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.