



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Pegylowany Interferon  $\alpha$ -2a,  
we wskazaniu leczenie  
czerwienicy prawdziwej**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-3/2014

Warszawa, luty 2014 r.

**Zastosowane skróty:**

PV – czerwienica prawdziwa;

ET – nadpłytkowość samoistna;

peg-int  $\alpha$ -2a - pegylowany interferon  $\alpha$ -2a;

AML - ostra białaczka mieloblastyczna;

MDS - zespół mielodysplastyczny;

EPO – erytropoetyna;

ASA - kwas acetylosalicylowy;

**Spis treści**

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	5
2.1.	Problem zdrowotny [1][2][3][4] .....	5
2.1.1.	Czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) [1][2][3][4].....	5
2.1.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	8
2.1.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	8
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	8
2.2.1.	Interwencje .....	8
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	8
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	10
2.2.2.	Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej.....	11
2.2.3.	Komparatory .....	11
2.2.3.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	11
2.2.3.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	11
2.2.3.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	12
2.2.3.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	12
2.2.3.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	12
3.	Opinie ekspertów .....	13
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	13
4.1.	Rekomendacje kliniczne[5][6][7][8][9].....	13
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	13
5.	Analiza kliniczna .....	14
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	14
5.2.	Wyniki analizy klinicznej i bezpieczeństwa .....	15
5.2.1.	Czerwienica prawdziwa (ICD10: D45) [10][11][12][13][14][15][16][17][18][19][20].....	15
6.	Analiza ekonomiczna.....	20
7.	Analiza wpływu na budżet.....	20
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii .....	20
7.2.	Ograniczenia i wnioski .....	21
7.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	21
8.	Podsumowanie .....	21
9.	Piśmiennictwo.....	23
10.	Załączniki .....	24
10.1.	Obwieszczenie MZ .....	24
10.2.	Strategie wyszukiwania .....	25
10.3.	Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań.....	27

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

02-10-2013  
MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie w ramach programu chemioterapii niestandardowej peginterferonu alfa-2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD10: D45

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:

Peginterferon  $\alpha$ -2a,

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

ICD-10: D45 – czerwienica prawdziwa.

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

W korespondencji z dnia 2 października 2013 roku pismem nr MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie peginterferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45, czerwienica prawdziwa. Termin wydania rekomendacji prezesa upłynął 15 listopada 2013 roku.

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.)

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań peginterferonu  $\alpha$ -2a oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

### Rozdzielność wskazań

Peginterferon  $\alpha$ -2a: wnioskowane wskazanie nie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach leku.

### 2.1. Problem zdrowotny [1][2][3][4]

#### 2.1.1. Czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) [1][2][3][4]

Czerwienica prawdziwa jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia jest nieznaną. 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 mikrokrążeniu z następowym tworzeniem agregatów płytkowych i uwolnieniem z uwieczonych erytrocytów oraz płytek mediatorów stanu zapalnego odpowiada za występowanie erytromelalgii. Świąd skóry nasilający się po gorącej kąpeli jest przypuszczalnie wywoływany degranulacją mastocytów skóry i uwolnieniem histaminy, serotoniny oraz prostaglandyn.

#### **Obraz kliniczny [1][2][3][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 metaplastyki 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][2][3][4]**

Czerwieńca 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][2][3][4]**

Rozpoznanie na ogół nie nastręcza 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/ $\mu$ l u ~60% chorych), często nieprawidłowe wielkości i kształt oraz upośledzoną funkcję płytek
- może wystąpić leukocytoza (>10 000/ $\mu$ l u ~40% pacjentów), głównie zwiększona liczba neutrofilów, często z towarzyszącą bazofilią

#### Szpik 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 prepolicytemicznej 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][2][3][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/ $\mu$ l;

- występowanie czynników ryzyka chorób sercowo naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie tytoniu).

Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych:

- liczba płytek krwi > 1 500 000/ $\mu$ 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- $\alpha$  – alternatywa dla chorych źle znoszących inne metody leczenia lub niereagujących na nie, zalecany dla chorych < 40 rż;
- anagrelid – stosowany w razie utrzymywania się nadpłytkowości;
- busulfan – u chorych >70 rż. lub ze spodziewanym czasem przeżycia <10 lat. Zastosowanie tego leku jest ograniczone przez działania niepożądane;
- chlorambucil;
- 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/ $\mu$ l, a także w nabytej chorobie von Willebranda;
- u chorych z przeciwwskazaniami do ASA – tiklopidyna lub klopidoogrel.

#### 4. Leczenie hiperurykemii

- nawodnienie ~2l płynów dziennie;
- allopurinol.

#### 5. Leczenie objawowe

- świąd skóry – cyproheptadyna, paroksetyna, IFN- $\alpha$ ;
- 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 (Szczekliak 2012; Dmoszyńska 2008; Dmoszyńska 2011).

### 2.1.2. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując załącznik 1 (wyciąg z obwieszczenia MZ) do 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
Czerwienica prawdziwa (ICD10: D45)	Dacarbazinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Interferon alfa, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Melphalanum,

Nie odnaleziono publikacji porównujących pośrednio lub bezpośrednio skuteczność pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a z inną interwencją.

### 2.1.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD 10: D.45 - czerwienica prawdziwa</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kulickowski	Ok. 700 nowych zachorowań rocznie w Polsce.
prof. dr hab. n. med. Sławomira Krycz-Krzemień	Zapadalność szacuje się na 2-3/100 000, brak dokładnych danych epidemiologicznych dla Polski. Trudno oszacować liczbę chorych, którzy wymagaliby leczenia wnioskowaną technologią, przypadki powinny być rozpatrywane indywidualnie, szczególnie w przypadku nieskuteczności hydroksykarbamid i nietolerancji interferonu $\alpha$ -2a.

## 2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.2.1. Interwencje

#### 2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

##### **Peginterferon $\alpha$ -2a**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** immunostymulanty, interferony

**Kod ATC:** L03A B11

**Postać farmaceutyczna:** produkt leczniczy Pegasys: roztwór do wstrzykiwań zawierający 135, 180, 270 lub 360 mikrogramów peginterferonu alfa-2a w 1 ml roztworu;

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA:** 20.06.2002

**Dawkowanie:**

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B – dorośli pacjenci:*

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B z obecnością antygenu HBeAg jak i bez zaleca się stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda.

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych:*

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - dorośli pacjenci uprzednio leczeni:*



Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180  $\mu$ g podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów <75 kg i  $\geq$ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie.

#### *Dorośli pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV:*

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnym przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg i  $\geq$ 75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

#### *Dzieci i młodzież:*

Pegasys jest przeciwwskazany do stosowania u noworodków i małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego jako substancji pomocniczej.

Dawki produktu Pegasys i rybawiryny zalecane u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, mających powierzchnię ciała większą niż 0,7 m<sup>2</sup>, wynoszą od 65 do 180 mg/tydzień. U dzieci i młodzieży należy stosować produkt Pegasys w ampułkostrzykawkach. Pegasys we wstrzykiwaczu nie pozwala na odpowiednią modyfikację dawkowania u tych pacjentów. U pacjentów, u których leczenie będzie rozpoczynane przed ukończeniem 18. roku życia, należy utrzymać dawki pediatryczne do końca terapii.

Pegasys nie powinien być stosowany u dzieci o powierzchni ciała (pc.) mniejszej niż 0,71 m<sup>2</sup>, gdyż nie ma dostępnych danych dla tej subpopulacji.

**Mechanizm działania:** Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikiem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

#### **Przeciwwskazania:**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy.
- Współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany  $\geq$  6 w skali Child-Pugh, chyba że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie produkty lecznicze jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone z telbivudyną.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie alkoholu benzylowego.
- U dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**Tabela 3. Kraje, w których lek Pegasys dopuszczony jest do obrotu (poza krajami UE, gdzie dopuszczenie do obrotu wynika z decyzji EMA).**

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
------	----------------	----------------------------------

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Chugai Pharmaceutical, Japan, Armenia; Argentina; Australia; Aruba; Azerbajdżan; Bosnia & Herzegovina; Brazil; Belarus; Canada; Switzerland; Chile; China; Colombia; Cuba; Ecuador; Roche; Kenya, Cambodia, South Korea; Kazakhstan; Laos; Moldova; Macedonia; Mexico; Norway; New Zealand; Oman; Philippines; Paraguay; Serbia; Russian Federation; Slovakia; Thailand; Tunisia; Turkey; Taiwan; Ukraine; United States; Uruguay; Uzbekistan; Venezuela; South Africa; Singapore	Pegasys	Roche
na podstawie: <a href="http://www.drugs.com/international/peginterferon-alfa-2-a.html">http://www.drugs.com/international/peginterferon-alfa-2-a.html</a> (dostęp 31.01.2014 r.)		

Produkt leczniczy Pegasys dopuszczony jest do obrotu w czterech dawkach: 135 mcg/0,5 ml, 135 mcg/ml, 180 mcg /0,5 ml oraz 180 mcg/ml. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 4. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną peginterferon alfa 2a na podstawie Obwieszczenia Prezesa URPLW MiPB z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf)**

Nazwa leczniczego produktu	Skład	P ośtać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kod EAN
Pegasys 135 mcg roztwór do wstrzykiwań	Peginterferon alfa-2a	Roztwór do wstrzykiwań	135 mcg /0,5 ml	1 wstrzykiwacz 0,5 ml 4 wstrzyk. 0,5 ml 12 wstrzyk. 0,5 ml 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą 4 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami 12 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami	5909990881192 5909990881208 5909990881222 -- 5909990007103
Pegasys 135 mcg roztwór do wstrzykiwań	Peginterferon alfa-2a	Roztwór do wstrzykiwań	135 mcg/ml	1 fiol. 1 ml 4 fiol. 1 ml	5909990984510 5909990984527
Pegasys 180 mcg roztwór do wstrzykiwań	Peginterferon alfa-2a	Roztwór do wstrzykiwań	180 mcg /0,5 ml	1 wstrzykiwacz 0,5 ml 4 wstrzyk. 0,5 ml 12 wstrzyk. 0,5 ml 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą 4 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami 12 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłami	5909990881260 5909990881277 5909990881284 -- 5909990007097
Pegasys 180 mcg roztwór do wstrzykiwań	Peginterferon alfa-2a	Roztwór do wstrzykiwań	180 mcg/ml	1 fiol. 1 ml 4 fiol. 1 ml	5909990984619 5909990984626

Produkt leczniczy Pegasys (Peginterferon alfa-2a), jest finansowany w ramach programów lekowych leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B (B.1) i typu C (B.2).

### 2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

#### Peginterferon $\alpha$ -2a (na podstawie ChPL Pegasys)

Pegasys jest wskazany w leczeniu:

- Przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B

Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pwzw B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AIAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby.

- Przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

#### *Dorośli pacjenci*

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C) u dorosłych ze stwierdzonym kwasem rybonukleinowym wirusa zapalenia wątroby typu C (ang-HCV RNA) w surowicy krwi. Dotyczy to również pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV.

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u nieleczonych wcześniej pacjentów i u dorosłych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

#### *Dzieci i młodzież w wieku lat 5 i powyżej*

Produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych, i ze stwierdzonym HCV RNA.

Podejmując decyzję o wdrożeniu leczenia skojarzonego u dzieci należy brać pod uwagę, że leczenie to może powodować zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest odwracalne. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

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

**Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące przedmiotowych technologii (we wskazaniach innych niż oceniane).**

Uchwała/Stowisko/Opinia RK/RP
Peginterferon alfa-2a
Stanowisko nr 62/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Rada Konsultacyjna rekomenduje nieumieszczanie peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu zapalenia wątroby typu B w wykazie leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania
Stanowisko nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (PEGASYS) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania peginterferonu alfa-2a o chorych dotychczas nie leczonych.

**Tabela 6. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące przedmiotowych technologii**

Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Peginterferon alfa-2a
Nie odnaleziono

### 2.2.3. Komparatory

#### 2.2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

**Tabela 7. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu**

Ekspert	Stanowisko
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD 10: D.45 – czerwienica prawdziwa</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kulickowski	Upusty krwi, hydroksymocznik, radioaktywny fosfor u starszych osób u których istnieje podejrzenie, że nie będą stosować przepisanych leków.
prof. dr hab. n. med. Sławomira Krycz-Krzemień	Opcje zależą od grup ryzyka i obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek przeciwplatekacyjny najczęściej aspirynę;</li> <li>• upusty krwi;</li> <li>• lek cytotredukcacyjny: hydroksykarbamid, interferon <math>\alpha</math>-2a</li> </ul>

#### 2.2.3.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

**Tabela 8. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję**

Ekspert	Stanowisko
---------	------------

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD 10: D.45 – czerwienica prawdziwa	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Sądzę, że peginterferon alfa 2a może zastąpić upusty i hydroksymoczn k.
prof. dr hab. n. med. Sławomira Krycz-Krzemień	Najpewniej dotyczyłoby to chorych z grup wysokiego ryzyka, którzy aktualnie otrzymują hydroksykarbamid z miernym efektem lub chorych, którzy wykazują nietolerancję tego leku.

### 2.2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD 10: D.45 – czerwienica prawdziwa	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Upusty krwi, hydroksymocznik, aspiryna.
prof. dr hab. n. med. Sławomira Krycz-Krzemień	Krwiouputy i hydroksykarbamid.

### 2.2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 10. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD 10: D.45 – czerwienica prawdziwa	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Obecnie peginterferon alfa 2a według badań cytowanych w UpToDate 2014 autor A.Tefferi „Prognosis and treatment of polycythemia vera”. Jednakże to leczenie jest drogie i uciążliwe dla pacjenta.
prof. dr hab. n. med. Sławomira Krycz-Krzemień	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lek przeciwplatekowany najczęściej aspiryna;</li> <li>Upusty krwi;</li> <li>Lek cytoredukcyjny: hydroksykarbamid, interferon <math>\alpha</math>-2a;</li> </ul> Postępowanie w Polsce oparte jest na ocenie grupy ryzyka i jest takie samo jak w innych krajach Europy i Stanach Zjednoczonych. Choroba jest nieuleczalna, a działania lecznicze mają na celu przeciwdziałanie pow. kłaniom.

### 2.2.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 11. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD 10: D.45 – czerwienica prawdziwa	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Obecnie upusty krwi, hydroksymoczniki, aspiryna, chociaż należałoby w przyszłości uwzględnić leczenie interferonem.
prof. dr hab. n. med. Sławomira Krycz-Krzemień	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lek przeciwplatekowany najczęściej aspiryna;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upusty krwi;</li> <li>• Lek cytoredukcyjny: hydroksykarbamid, interferon <math>\alpha</math>-2a;</li> </ul>
--	--

### 3. Opinie ekspertów

Tabela 12. Opinie polskich ekspertów i własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD 10: D.45 – czerwienica prawdziwa</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Leczenie czerwienicy prawdziwej przy pomocy peginterferonu alfa 2a daje lepsze wyniki niż leczenie przy pomocy upustów krwi plus hydroksymocznik. Jednakże to leczenie nie jest na razie ujęte w standardach w Polsce jak i Europie czy USA. Lek jest drogi dlatego dla choroby nowotworowej jaką jest czerwienica prawdziwa winien być finansowany ze środków publicznych np. jako program lekowy.
prof. dr hab. n. med. Sławomira Krycz-Krzemień	Proponuję rozważenie finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii ze względu na bardzo obiecujące wyniki dotychczasowych badań. Jest to także lek, którego podanie skutkuje uzyskaniem remisji molekularnej u około 50% leczonych.

### 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia czerwienicy prawdziwej, z czego 5 odnosiło się do zastosowania pegylovanego interferonu  $\alpha$ -2a.

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne[5][6][7][8][9]

Przegląd rekomendacji dla zastosowania pegylovanego interferonu  $\alpha$ -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej (ICD-10: D45).

Tabela 13. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w przedmiotowych wskazaniach.

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
Czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45)	
A.Tefferi 2013 [9] Wytyczne American Journal of Hematology	Pegylowany interferon $\alpha$ -2a podobnie jak zwykły interferon $\alpha$ -2a jest wskazany jako jedna z kolejnych linii leczenia u pacjentów z PV i ET po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem.
MPD study group 2013 [8] Wytyczne Nordic study group on myeloproliferative neoplasms	Pegylowany interferon $\alpha$ -2a podobnie jak zwykły interferon $\alpha$ -2a rekomendowany jest jako lek pierwszego rzutu u młodych (<60 lat) pacjentów z PV. Forma pegylovanego interferonu jest co najmniej równie efektywna jak zwykły interferon, wywołując jednocześnie mniej działań niepożądanych.
Barbui 2012 [6] Komentarz do rekomendacji European LeukemiaNet	Pegylowany interferon $\alpha$ -2a jest wskazywany jako interwencja której zastosowanie w leczeniu czerwienicy prawdziwej może wpłynąć na zwiększenie stopnia przestrzegania w trakcie terapii zaleceń lekarskich przez pacjentów (compliance).
Barbui 2011 [5] Wytyczne European LeukemiaNet	Pegylowany interferon $\alpha$ -2a jest wskazywany jako interwencja która wykazała skuteczność w leczeniu PV, jego zastosowanie normalizuje poziom myeloproliferacji. W trakcie terapii nie występują zdarzenia naczyniowe.
MPD study group 2009 [7] Wytyczne Nordic study group on myeloproliferative disorders.	Pegylowany interferon $\alpha$ -2a podobnie jak zwykły interferon $\alpha$ -2a rekomendowany jest jako jedna z opcji leczenia PV. Ich skuteczność jest porównywalna.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **nie odnaleziono** informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych przedmiotowych technologii medycznych w niniejszych wskazaniach: pegylowany interferon  $\alpha$ -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej..

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, dasatinib.

Data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2014 r.

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 28 stycznia 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych i badań RCT. 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.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono 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 14 Kryteria włączenia oraz wykluczenia**

Opis	Komentarz
Czerwieńca prawdziwa – ICD-10: D45	
Populacja: pacjenci z czerwienicą prawdziwą	-
Interwencja: pegylowany interferon $\alpha$ -2a	-
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące pegylowany interferon $\alpha$ -2a z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym),</li> <li>- rekomendacje finansowe,</li> <li>- badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego.</li> </ul> Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-

## 5.2. Wyniki analizy klinicznej i bezpieczeństwa

### 5.2.1. Czerwienica prawdziwa (ICD10: D45) [10][20]

W wyniku przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 9 publikacji odnoszących się do 7 badań, oceniających skuteczność pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z czerwienicą prawdziwą: 4 badania II fazy, 2 retrospektywne badania obserwacyjne oraz 1 opis serii przypadków. Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa wykorzystano dane z ChPL preparatu Pegasys. W analizie klinicznej wykorzystano również informacje z opracowania UpToDate Tefferi 2014 (opinia ekspercka).

Tefferi 2014 [20]

Opracowanie eksperckie z serwisu UpToDate na podstawie odnalezionych dowodów naukowych podsumowujące aktualną diagnostykę oraz metody leczenia czerwienicy prawdziwej.

Publikacja wskazuje na dowody potwierdzające skuteczność pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej przy zmniejszonej ilości działań niepożądanych w porównaniu do zwykłego interferonu.

Quintas-Cardama 2009, 2013 [11][12]

Badanie II fazy zastosowania peg-int  $\alpha$ -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej (PV) i nadpłytkowości samoistnej (ET). W do badania włączono 43 pacjentów z PV i 40 z ET. Mediana wieku chorych na PV wynosiła 54 lata (24-78). Wcześniejsze leczenie w grupie chorych na PV obejmowało: upusty krwi u 32 pacjentów (74%), hydroksymocznik u 20 (47%), anagrelid u 9 (21%), interferon  $\alpha$  u 9 (21%).

Początkowa dawka peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 450  $\mu$ g/tydzień, zastosowano ją u 3 pacjentów. U chorych wystąpiły działania niepożądane i początkową dawkę u pozostałych pacjentów zmniejszano o 90  $\mu$ g/tydzień lub wielokrotność tej wartości, w zależności od ich tolerancji na interwencję. W trakcie dalszego leczenia dawka peg-int  $\alpha$ -2a była indywidualnie dostosowywana w zależności od odpowiedzi pacjenta i występujących działań niepożądanych. Mediana okresu follow-up dla wszystkich pacjentów wynosi 42 miesiące (6-72).

Odpowiedź hematologiczna wystąpiła u 79% pacjentów z PV z czego u 76% nastąpiła odpowiedź całkowita. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej wynosiła 40 dni (3-1478).

Z badania wyłączono 27 (32%) pacjentów z czego u 17 (20%) było to spowodowane działaniami niepożądanymi zastosowanej interwencji.

Stauffer 2013 [13]

Retrospektywne badanie obserwacyjne długoterminowej odpowiedzi na leczenie pegylowanym (rekombinowanym) interferonem  $\alpha$ -2a (peg-int  $\alpha$ -2a) i  $\alpha$ -2b (peg-int  $\alpha$ -2b) chorych z PV, ET i zwłóknieniem szpiku pochodzących z Danii. Do badania włączono 102 pacjentów (49 mężczyzn i 53 kobiety): 19 z ET, 75 z PV i 4 z zwłóknieniem szpiku. Mediana wieku wynosiła 52 lata (17-75). Mediana okresu follow-up wynosiła 42 miesiące (12-146), mediana czasu trwania choroby wynosiła 51 miesięcy (44-65).

70 pacjentów było leczonych peg-int  $\alpha$ -2a, 19 pacjentów peg-int  $\alpha$ -2b natomiast 13 pacjentów otrzymywało więcej niż jeden rodzaj interferonu. Mediana tygodniowej dawki peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 74  $\mu$ g (26-157).

U 51 z 75 pacjentów z PV (68%) wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna z normalizacją poziomu płytek krwi i białych krwinek, hematokrytem  $< 0,45$  i brakiem potrzeby wykonania upustów krwi w czasie 3 miesięcy po okresie follow-up. U 66 pacjentów (88%) nastąpiła normalizacja poziomu płytek krwi i białych krwinek.

Gowin 2012 [14]

Opis serii przypadków międzynarodowej kohorty pacjentów z PV, ET i zwłóknieniem szpiku leczonych peg-int  $\alpha$ -2a. Do analizy włączono 118 pacjentów, mediana wieku wynosiła 49 lat, stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1,5/1. Przed rozpoczęciem terapii peg-int  $\alpha$ -2a, 63% pacjentów było leczonych hydroksymocznikiem, 32% anagrelidem, 19% niepegylowanym interferonem  $\alpha$  u 10% stosowano upuszczanie krwi.

Mediana tygodniowej dawki peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 80  $\mu$ g (22,5-180), mediana maksymalnej dawki wynosiła 90  $\mu$ g (30-300), po indywidualnym dostosowaniu terapii mediana dawki leku na koniec follow-up wynosiła 90  $\mu$ g (15-180). 20 pacjentów (20%) przerwało leczenie peg-int  $\alpha$ -2a z powodu działań niepożądanych, 87 pacjentów (74%) przeszło cały cykl leczenia z mediana czasu trwania wynoszącą 17 miesięcy (1-92).

U pacjentów wystąpiły hematologiczne lub niehematologiczne działania niepożądane w 3 lub niższym stopniu nasilenia przy czym w stopniu 3 tylko u 4 pacjentów (3%). U 7 (6%) wystąpiła anemia, u 10 (8%)

wystąpiła małopłytkowość, u 7 (6%) wystąpiła leukopenia. Wśród działań niehematologicznych odnotowano: zmęczenie u 24 (20%) pacjentów, zaburzenia wątrobowe u 7 (6%) i reakcje skórne i alergiczne u 6 (5%) pacjentów.

Odpowiedz całkowita lub częściowa wystąpiła u odpowiednio 30 (54%) i 18 (33%) pacjentów z PV.

Kiladjian 2006, 2008 [15][16]

Wieloośrodkowe badanie II fazy zastosowania peg-int  $\alpha$ -2a w leczeniu PV. W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 49 lat (42-53), 16 mężczyzn i 24 kobiety. Początkowa dawka peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 90  $\mu$ g/tydzień i co 2 tygodnie, jeżeli nie występowały działania niepożądane, zwiększano ją do 135  $\mu$ g i 180  $\mu$ g. Z badania wyłączone 3 pacjentów i do ostatecznej analizy zakwalifikowano 37.

U 20 (54%) chorych wcześniej stosowano upusty krwi, u 12 (32%) stosowano hydroksymocznik, 5 (14%) było wcześniej nieleczonych. U 31 (86%) pacjentów stosowano wcześniej niskie dawki aspiryny. U 5 (14%) chorych wystąpiła wcześniej poważna zakrzepica. Mediana czasu między diagnozą a rozpoczęciem leczenia peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 5 miesięcy (1-11).

Po 12 miesiącach u wszystkich (37) pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie w tym u 35 (94,6%) całkowita, a u 2 (5,4) częściowa. Mediana tygodniowej dawki peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 109  $\mu$ g. Po okresie mediany follow-up wynoszącej 31,4 miesiąca, 29 z 37 pacjentów było leczonych tylko peg-int  $\alpha$ -2a, natomiast 8 chorych zmieniło terapię na: hydroksymocznik (7) lub upusty krwi (1). Zmian leczenia była spowodowana toksycznym działaniem peg-int  $\alpha$ -2a (6 pacjentów) i uzyskaniem tylko częściowej odpowiedzi na leczenie (2 pacjentów). Wśród 29 pacjentów leczonych tylko badaną interwencją u wszystkich utrzymuje się odpowiedź całkowita. 24 z nich cały czas przyjmuje peg-int  $\alpha$ -2a, natomiast 5 nie przyjmuje leku. Zaprzeszczenie leczenia nastąpiło w okresie 12-14 miesiąca terapii z powodu: utrzymania się odpowiedzi całkowitej przy bardzo małych dawkach leku (3 pacjentów) lub z powodu działań niepożądanych terapii. Po okresie mediany follow-up wynoszącej 31,4 miesiąca, u wszystkich pacjentów występuje odpowiedź na leczenie: u 35 całkowita, u 2 częściowa.

Działania niepożądane wystąpiły u 33 (89%) pacjentów podczas pierwszych 12 miesięcy terapii. Mediana epizodów działań niepożądanych wynosiła 4 na jednego pacjenta. Wystąpił 1 przypadek działania niepożądanego o nasileniu w stopniu 3, pozostałe miały nasilenie w stopniu 1 lub 2. Najczęściej występowały: bóle mięśniowo-szkieletowe (13), podrażnienia skóry (6), astenia (6).

Jabbour 2007 [17]

Badanie II fazy zastosowania peg-int  $\alpha$ -2a w leczeniu zaburzeń mieloptoliferacyjnych przebiegu chorych, u których nie występuje chromosom Philadelphia. Do badania początkowo zakwalifikowano 40 pacjentów, jednak 2 z nich nie zdecydowało się na podjęcie leczenia. Ostatecznie w badaniu wzięło udział 38 osób: 25 (66%) mężczyzn i 13 (34%) kobiety. Mediana wieku wynosiła 54 lata (28-81). Pacjenci cierpieli na następujące schorzenia: nadpłytkowość samoistna (13 osób, 34%), pierwotna mielofibroza (11 osób, 29%), przewlekła białaczka szpikowa (5 osób, 13%), zespół hipereozynofilowy (4 osoby, 10,5%), czerwienica prawdziwa (4 osoby, 10,5%), niesklasyfikowana choroba mieloproliferacyjna (1 osoba, 3%). 28 pacjentów było wcześniej leczonych, dla 10 peg-int  $\alpha$ -2a był pierwszą terapią. Mediana długości czasu między diagnozą i rozpoczęciem leczenia peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 30 miesięcy (1-144).

Pierwszych 14 pacjentów rozpoczęło terapię od dawki 3  $\mu$ g/kg/tydzień, jednak z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wszyscy poza jednym, musieli zmniejszyć dawkę w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii. U pozostałych 24 pacjentów leczenie rozpoczęło od dawki 2  $\mu$ g/kg/tydzień. Terapie modyfikowano indywidualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie i występowanie działań niepożądanych.

U 25 pacjentów wystąpiły działania niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia. Wśród nich najczęściej występowały: zmęczenie (9 osób, 24%), bóle mięśniowo-szkieletowe (5 osób, 13%), anemia 3-4 stopnia (2 osoby, 5%), trombocytopenia (6 osób, 16%), neutropenia (4 osoby, 11%). Z powodu toksyczności terapii 20 pacjentów (53%) zmniejszyło dawkę w trakcie terapii.

Po medianie okresu follow-up 27 miesięcy (4-42), odpowiedź na leczenie wystąpiła u 17 (45%) pacjentów (13x całkowita [34%], 4x częściowa [11%]). Mediana czasu wystąpienia odpowiedzi wynosiła 5 miesięcy (3-21) natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 20 miesięcy (3->41).

U wszystkich 4 pacjentów z czerwienicą prawdziwa wystąpiła odpowiedź na leczenie: u 2 całkowita i u 2 częściowa. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 8 miesięcy (3-21), mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 24 miesiące (3->36). 2 pacjentów wyłączone z badania z powodu działań niepożądanych po średnio 31 miesiącach (24-38), 2 pozostałych kontynuuje leczenie.

Samuelsson 2006 [18]



Badanie II fazy przydatności zastosowania peg-int  $\alpha$ -2a w leczeniu PV i ET. Do badania zakwalifikowano 42 pacjentów: 21 z PV i 21 z ET. Terapia trwała 24 miesiące. Mediana wieku pacjentów wynosiła 54 lata (29-77), mediana czasu trwania choroby wynosiła 0,8 roku (0,01-30,3 lata). Początkowa dawka peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ . Terapie modyfikowano indywidualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie i występowanie działań niepożądanych. Pacjenci bili wyłączani z badania jeżeli w ciągu 6 miesięcy nie uzyskano odpowiedzi całkowitej lub osoba nie była w stanie tolerować działań niepożądanych.

Wszyscy pacjenci przeżyli do końca okresu follow-up (24 miesiące). Po 6 miesiącach terapii odpowiedź na leczenie wystąpiła u 29 z 42 pacjentów (69%). Z pozostałych 13 pacjentów (31%), 4 zakończyło wcześniej leczenie z powodu działań niepożądanych, 2 z tych samych względów została wyłączona z badania po 6 miesiącach. U 7 pacjentów nie wystąpiła odpowiedź pomimo zwiększenia dawki peg-int  $\alpha$ -2a do 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ .

Media na czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 83 dni, natomiast mediana dawki koniecznej do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$  (średnia 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ ). Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wystąpieniem odpowiedzi na leczenie a: diagnozą (PV/ET), płcią i wcześniejszą terapią. Po 12 miesiącach 9 z 29 pozostałych w badaniu pacjentów zrezygnowało z powodu braku tolerancji działań niepożądanych. Kolejny pacjent odszedł z tego powodu po 15 miesiącach.

Ostatecznie po 24 miesiącach terapii w badaniu pozostało 19 pacjentów (45%) z odpowiedzią, 12 z PV i 7 z ET. Z badania odpadły 23 osoby (55%). Mediana dawki peg-int  $\alpha$ -2a wynosiła 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$  (0,1-0,6). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przyjmowanej dawce pomiędzy pacjentami z PV i ET.

U wszystkich pacjentów wystąpiły działania niepożądane, w większości w nasileniu 1-2 stopnia, pojedyncze 3 stopnia (głównie zmęczenie i objawy grypopodobne). Wśród 19 pacjentów którzy zostali w badaniu do końca, działania niepożądane zgłaszało na koniec terapii 8. Działania niepożądane były przyczyną zaprzestania leczenia przez 16 z 23 wyłączonych pacjentów. Wśród nich występowały: zmęczenie (x6), bóle mięśniowe (x3), bóle głowy (x2), objawy grypy, depresja, tachykardia, wypadnie włosów, rumień (x1).

Silver 2006 [19]

Retrospektywne badanie obserwacyjne zastosowania peg-int  $\alpha$ -2a u 55 pacjentów z PV, 28 mężczyzn i 27 kobiet. Mediana wieku wynosiła 51 lat (24-80, średnia 50). Mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia w badaniu wynosiła 104 miesiące (20-356, średnia 106). U pierwszych 11 pacjentów dawka początkowa wynosiła  $3,0 \times 10^6$  U/m<sup>2</sup> 3 razy w tygodniu. Po zapoznaniu się z nowymi dowodami dawkę początkową zmniejszono do  $1,0 \times 10^6$  U 3 razy w tygodniu. Terapie modyfikowano indywidualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie i występowanie działań niepożądanych. Szczegółowe dane na temat indywidualnego dostosowywania wielkości dawki były dostępne dla 47 z 55 pacjentów

Mediana dawki peg-int  $\alpha$ -2a w 6 miesiącu terapii wynosiła  $12 \times 10^6$  U/tydzień (1,5-70). Średnia długość terapii wynosiła 53 miesiące (2 miesiące - 14 lat). Czas przeżycia bez progresji choroby wynosił około 10 lat (1,7-30). Częściowa odpowiedź na leczenie występowała po 6 miesiącach terapii, całkowita po 1-2 latach. 8 z 55 pacjentów wycofało się z badania z powodu działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, dreszcze, gorączka, bóle głowy.

Bezpieczeństwo stosowania peginterferonu alfa-2a na podstawie ChPL Pegasys [10]

**Tabela 15. Objawy niepożądane zgłaszane podczas monoterapii produktem Pegasys osób zakażonych wirusem HBV lub HCV lub w terapii skojarzonej z rybawiryną pacjentów zakażonych wirusem HCV w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.**

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej	zapalenie płuc, zakażenie skóry	zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego
Nowotwory łagodne i złośliwe			nowotwór wątroby	
Zaburzenia krwi i układu		małopłytkowość, niedokrwistość,		pancytopenia

chłonnego		uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza, zapalenie tarczycy	anafilaksja, tocznia rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	cukrzyca	cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie	
Zaburzenia psychiczne	depresja*, niepokój, bezsenność	agresja, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy	samobójstwa, zaburzenia psychiatryczne
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty*, zaburzenia koncentracji	omdlenia, migrena, zaburzenia pamięci, osłabienie, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność	neuropatia obwodowa	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzonego
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	krwotok do siatkówki	neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu	utrata słuchu	
Zaburzenia serca		tachykardia, obrzęki obwodowe, kołatanie serca		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, dławica, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, częstoskurcz

				nadkomorowy
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie	nadciśnienie	krwotok mózgowy, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt nosa, ból gardła	sapanie	śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka*, nudności*, ból brzucha*	wymioty, niestrawność, utrudnienie połknięcia, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość błony śluzowej jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego	wrzód trawienny, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry	łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, wysypka, wzmożone pocenie się, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni		zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze*, ból*, osłabienie, zmęczenie,	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia		

	reakcje w miejscu wstrzyknięcia*, drażliwość*	gorąca, wzmożone pragnienie		
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała		
Urazy, zatrucia i powikłania związane z podaniem				przedawkowanie leku

\* Te reakcje niepożądane występowały często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B leczonych produktem Pegasys w monoterapii.

## 6. Analiza ekonomiczna

Brak danych.

## 7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

Tabela 16. Koszty finansowania pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu w latach 2012 – 2013.

Rok	Kod rozpoznania	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	D 45	2	1	271 723,20
2013	D 45	1	1	233 092,80

Dane dla roku 2013 dotyczą pierwszego półrocza.

### 7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania z odnalezionych badań [13][14] (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.

Tabela 17. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania interferonu  $\alpha$ -2a wnioskowanych technologii w czerwienicy prawdziwej

Wariant	Dawka	Cena za lek / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
podstawowy	80 $\mu$ g/tydzień	664,99 za 135 $\mu$ g	52 tygodnie	300
minimalny	80 $\mu$ g/tydzień	664,99 za 135 $\mu$ g	52 tygodnie	100
maksymalny	80 $\mu$ g/tydzień	664,99 za 135 $\mu$ g	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. Zdaniem ekspertów ze względu na uciążliwość terapii będzie ona najprawdopodobniej stosowana tylko u chorych wysokiego ryzyka.

Tabela 18. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Pegylowany Interferon $\alpha$ -2a	Czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45)	podstawowy	6 147 463,11
		minimalny	2 049 154,37
		maksymalny	14 344 080,59

## 7.2. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie 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 stanowi odzwierciedlenie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów.

W wariantach podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania pegylovanego interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą wyniósł ok. 6 mln PLN (2 mln PLN – 14 mln PLN).

## 7.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania przedmiotowych technologii medycznych ze środków publicznych w innych krajach.

Data wyszukiwania: 28.01.2014.

## 8. Podsumowanie

### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie pegylovanego interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: D45, czerwienica prawdziwa.

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

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

Czerwienica prawdziwa jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia jest nieznana. Czerwienica prawdziwa występuje z częstością 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 r.ż., średnio w wieku około 60 lat. Mniej niż 5% chorych jest w wieku poniżej 40 lat.

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo i zostać wykryta przypadkiem. W pierwszej kolejności pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, nadpłytkowością, powiększeniem śledziony i wątroby. Pacjenci mogą odczuwać bóle i zawroty głowy, uporczywy świąd skóry, zwiększoną potliwość i osłabienie. W kolejnej fazie dochodzi do zwłóknienia szpiku, ciężkiej niedokrwistości, małopłytkowości, pojawienia się ognisk metaplastji szpikowej (hematopoezy pozaszpikowej) w śledzionie i wątrobie. U ~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

#### Pegylowany interferon $\alpha$ -2a

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, interferony

Kod ATC: L03A B11

Postać farmaceutyczna: produkt leczniczy Pegasys: roztwór do wstrzykiwań zawierający 135, 180, 270 lub 360 mikrogramów peginterferonu alfa-2a w 1 ml roztworu;

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 20.06.2002.

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

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikolem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

Zarejestrowane wskazania:

- przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B;
- przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne: Dacarbazinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Interferon alfa, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Melphalanum.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

W wyniku przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 9 publikacji odnoszących się do 7 badań, oceniających skuteczność pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w populacji chorych z czerwienicą prawdziwą: 4 badania II fazy, 2 retrospektywne badania obserwacyjne oraz 1 opis serii przypadków. Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa wykorzystano dane z ChPL preparatu Pegasys.

Odnalezione dowody naukowe średniego/niskiego stopnia wiarygodności wskazują na skuteczność peg-int  $\alpha$ -2a w leczeniu czerwienicy prawdziwej. U dużej grupy pacjentów występuje odpowiedź na leczenie, a występujące działania niepożądane są najczęściej w 1-2 stopniu nasilenia.

### **Analiza ekonomiczna**

Brak danych

### **Oszacowanie kosztów NFZ**

Oszacowania kosztów refundacji pegylowanego interferonu  $\alpha$ -1a w przedmiotowym wskazaniu dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z odnalezionymi badaniami (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 stanowiskach eksperckich.

Oszacowanie zawiera jedynie 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 pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia wszystkich pacjentów z czerwienicą prawdziwą wyniósł ok. 6 mln PLN (2 mln PLN – 14 mln PLN). Zdaniem ekspertów ze względu na uciążliwość terapii będzie ona najprawdopodobniej stosowana tylko u chorych wysokiego ryzyka.

### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w czerwienicy prawdziwej, 5 z odnalezionych rekomendacji odnosiło się do stosowania pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w przedmiotowym wskazaniu.

Pegylowany interferon  $\alpha$ -2a jest w nich wymieniany jako:

- jedna z kolejnych linii leczenia u pacjentów z czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem;
- lek pierwszego rzutu u młodych (<60 lat) pacjentów z czerwienicą prawdziwą;
- interwencja, której zastosowanie w leczeniu czerwienicy prawdziwej może wpłynąć na zwiększenie stopnia przestrzegania w trakcie terapii zaleceń lekarskich przez pacjentów (compliance).

Wskazuje się, iż forma pegylowana interferonu jest co najmniej równie efektywna jak zwykły interferon, wywołując jednocześnie mniej działań niepożądanych.

## 9. Piśmiennictwo

- [1] Provan D, Singer CRJ, Hematologia kliniczna, PZWL 2008;
- [2] M. Krzakowski, 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] T. Barbui, Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet, J Clin Oncol. 2011 Feb 20;29(6):761-70;
- [6] T. Barbui, Comments on ELN Recommendations to Diagnosis, Prognosis and Treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia, Onkologie 2012; 6(3): 159–164;
- [7] MPD study group, Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, <http://legeforeningen.no/pagefiles/5783/nordisk%20handlingsprogram%20for%20mpd%202.pdf>;
- [8] MPD study group, Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms, [http://www.nmpn.org/files/NMPN\\_guidelines\\_2013.pdf](http://www.nmpn.org/files/NMPN_guidelines_2013.pdf);
- [9] A. Tefferi, Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management, Am. J. Hematol. 88:508–516, 2013;
- [10] ChPL Pegasys;
- [11] A. Quintás-Cardama, Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon  $\alpha$ -2a, Blood 2013 122: 893-901;
- [12] A. Quintás-Cardama, Pegylated Interferon Alfa-2a Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients With Advanced Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera, J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5418-24;
- [13] T. Stauffer Larsen, Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha, Leukemia Research 37 (2013) 1041– 1045;
- [14] K. Gowin, Experience with pegylated Interferon alpha-2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients, Haematologica 2012 [Epub ahead of print];
- [15] JJ. Kiladjan, High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon  $\alpha$ -2a, Blood 2006 108: 2037-2040;
- [16] JJ. Kiladjan, Pegylated interferon- $\alpha$ -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera, Blood 2008 112: 3065-3072;
- [17] E. Jabbour, PEG-IFN- $\alpha$ -2b Therapy in BCR-ABL–negative Myeloproliferative Disorders, American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.23018;
- [18] J. Samuelsson, A Phase II Trial of Pegylated Interferon  $\alpha$ -2b Therapy for Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia, American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.21900;
- [19] RT. Silver, Long-Term Effects of the Treatment of Polycythemia Vera With Recombinant Interferon- $\alpha$ ; American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.22026;
- [20] A. Tefferi, Prognosis and treatment of polycythemia vera, <http://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-polycythemia-vera>.

## 10. Załączniki

## 10.1. Obwieszczenie MZ

Tabela 19 Wyciąg z obwieszczenia MZ z 23.12.2013

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	11,34	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	
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	126.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne - hydroksymoczniki	64,58	79,09	Nowotwory złośliwe
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927		86,12	101,71	
Interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m., 1 amp. a 1 ml, 5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	111,13	Wirusowe zapalenie wątroby typu B i C
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml, 1 amp. a 1 ml, 5909990861217		211,68	222,26	
Interferon 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	Wirusowe zapalenie wątroby typu B i C.
	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	
Interferon 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	Wirusowe zapalenie wątroby typu B i C
	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	



Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg, 25 tabl., 5909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	292,05	326,83	Nowotwory złośliwe

## 10.2. Strategie wyszukiwania

PubMed

Tabela 20. Strategia wyszukiwania PubMed dnia 28.01.2014

NR	Zapytanie	Wynik
<a href="#">#16</a>	Search ((((((interferon[Title/Abstract] AND ((alfa-2a[Title/Abstract] OR alfa 2a[Title/Abstract]))) OR ((((((peginterferon alfa-2a[Title/Abstract] OR pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract] OR PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract] OR PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract] OR polyethylene glycol-interferon alfa-2A[Title/Abstract] OR PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract] OR Pegasys[Title/Abstract])) OR "peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept])) AND ((((((Erythremia[Title/Abstract] OR Erythremias[Title/Abstract] OR Osler-Vaquez[Title/Abstract] OR Osler Vaquez[Title/Abstract])) OR Primary Polycythemia[Title/Abstract] OR Polycythemia Vera[Title/Abstract] OR "Polycythemia Vera"[Mesh]))	16
<a href="#">#15</a>	Search (((interferon[Title/Abstract] AND ((alfa-2a[Title/Abstract] OR alfa 2a[Title/Abstract]))) OR ((((((peginterferon alfa-2a[Title/Abstract] OR pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract] OR PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract] OR PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract] OR polyethylene glycol-interferon alfa-2A[Title/Abstract] OR PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract] OR Pegasys[Title/Abstract])) OR "peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]	3534
<a href="#">#14</a>	Search (interferon[Title/Abstract] AND ((alfa-2a[Title/Abstract] OR alfa 2a[Title/Abstract]))	754
<a href="#">#13</a>	Search interferon[Title/Abstract]	112216
<a href="#">#12</a>	Search (alfa-2a[Title/Abstract] OR alfa 2a[Title/Abstract])	1014
<a href="#">#11</a>	Search alfa 2a[Title/Abstract]	1014
<a href="#">#10</a>	Search alfa-2a[Title/Abstract]	1014
<a href="#">#9</a>	Search ((((((peginterferon alfa-2a[Title/Abstract] OR pegylated interferon alfa-2a[Title/Abstract] OR PEG-IFN alpha-2A[Title/Abstract] OR PEG-interferon alfa-2A[Title/Abstract] OR polyethylene glycol-interferon alfa-2A[Title/Abstract] OR PEG-IFN alfa-2A[Title/Abstract] OR Pegasys[Title/Abstract]	819
<a href="#">#8</a>	Search "peginterferon alfa-2a" [Supplementary Concept]	2868
<a href="#">#6</a>	Search ((((((Erythremia[Title/Abstract] OR Erythremias[Title/Abstract] OR Osler-Vaquez[Title/Abstract] OR Osler Vaquez[Title/Abstract])) OR Primary Polycythemia[Title/Abstract] OR Polycythemia Vera[Title/Abstract] OR "Polycythemia Vera"[Mesh]	6337
<a href="#">#5</a>	Search (((Erythremia[Title/Abstract] OR Erythremias[Title/Abstract] OR Osler-Vaquez[Title/Abstract] OR Osler Vaquez[Title/Abstract]	244
<a href="#">#4</a>	Search Primary Polycythemia[Title/Abstract]	53
<a href="#">#3</a>	Search Polycythemia Vera[Title/Abstract]	3456
<a href="#">#2</a>	Search "Polycythemia Vera"[Mesh]	5133

EmBase (OVID)

Tabela 21. Strategia wyszukiwania EmBase (OVID) dnia 28.01.2014

Nr.	Zapytanie	Wynik
1	pegylated interferon alfa-2a.ti,ab,kw.	322
2	PEG-IFN alpha-2A.ti,ab,kw.	275
3	PEG-interferon alfa-2A.ti,ab,kw.	67
4	polyethylene glycol-interferon alfa-2A.ti,ab,kw.	0
5	PEG-IFN alfa-2A.ti,ab,kw.	144
6	Pegasys.ti,ab,kw.	262
7	exp peginterferon alpha2a/	6476
8	ro 25 3036.ti,ab,kw.	0
9	ro253036.ti,ab,kw.	0
10	ro 253036.ti,ab,kw.	1
11	ro25 3036.ti,ab,kw.	0
12	alfa-2A.ti,ab,kw.	1974
13	interferon.ti,ab,kw.	127315
14	12 and 13	1252
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 14	7342
16	exp polycythemia vera/	4891
17	polycythemia vera.ti,ab,kw.	3559
18	primary polycythemia.ti,ab,kw.	46
19	Erythremia.ti,ab,kw.	43
20	Erythremias.ti,ab,kw.	0
21	Osler-Vaquez Disease.ti,ab,kw.	1
22	Vaquez Disease.ti,ab,kw.	23
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	5508
24	15 and 23	76

10.3. Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań

Rysunek 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji

