



**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 65/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.**

**w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do  
kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa) realizowanego w ramach  
„Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii  
niestandardowej”**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D45 (czerwienica prawdziwa) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.”.*

**Uzasadnienie**

*Pegylowany interferon  $\alpha$ -2a nie jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną w leczeniu czerwienicy prawdziwej. Dowody potwierdzające jego skuteczność w tej jednostce chorobowej pochodzą wyłącznie z badań klinicznych II fazy, serii przypadków i analiz retrospektywnych. Do chwili ukończenia badań III fazy z aktywnymi powszechnie stosowanymi komparatorami jego potencjalna przewaga nad leczeniem standardowym pozostaje nieustalona. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a nie są jednolite. Brak jest danych pozwalających potwierdzić efektywność kosztową interwencji. Leczenie pegylowanym interferonem  $\alpha$ -2a nie jest powszechnie finansowane ze środków publicznych w innych krajach.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie pegylowanego 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 nieznaną. 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 medycznej**

### 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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

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.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Brak danych.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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 innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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, podobnie jak zwykły interferon  $\alpha$ -2a, po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem;
- lek pierwszego rzutu, podobnie jak zwykły interferon  $\alpha$ -2a, 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).

W jednej z rekomendacji wskazano, iż forma pegylowana interferonu jest co najmniej równie efektywna jak zwykły interferon, wywołując jednocześnie mniej działań niepożądanych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych pegylowanego interferonu alfa-2a we wskazaniu małopłytkowość wtórna.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Wyniki badań klinicznych II fazy sugerują potencjalną skuteczność pegylowanego interferonu  $\alpha$ -2a, przede wszystkim jako leku II lub III rzutu u ściśle wyselekcjonowanych chorych z czerwienicą prawdziwą opornych na dotychczasowe leczenie bądź nie tolerujących innych, standardowych interwencji. Do czasu ukazania się wyników badań randomizowanych III fazy, pozwalających ocenić rzeczywistą skuteczność terapii można rozważyć refundację leku w ściśle zdefiniowanej i monitorowanej populacji chorych, w ramach programu lekowego pozwalającego na monitorowanie skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej interwencji.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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 Pegylowany Interferon  $\alpha$ -2a, we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej , AOTM-OT-431-3/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.