

**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**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Peginterferon α -2a w połączeniu z rybawiryną, stanowią skuteczną i uznaną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Jest to terapia wymagająca ścisłego monitorowania, obarczona licznymi działaniami niepożądanymi oraz kosztowna. Obecny sposób finansowania tej terapii zapewnia pacjentom odpowiednią opiekę oraz umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego. Nie przedstawiono dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania peginterferonu α -2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. Peginterferon α -2a w połączeniu z rybawiryną jest skuteczny w terapii I rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-1/CK/08) z dnia 3 stycznia 2008r., na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) jest to przewlekła (>6 mies.) choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV. Większość zakażeń HCV przebiega bezobjawowo. Do zakażenia dochodzi najczęściej podczas zabiegów medycznych. Znaczny procent infekcji występuje wśród pacjentów dializowanych, pacjentów onkologicznych i hematologicznych. Postacie objawowe (ostre) dotyczą tylko około 10% chorych. Okres wylegania wynosi około 50 dni. Wzrost aktywności transaminaz pojawia się po ok. 3- 8 tygodni od zakażenia, natomiast przeciwciała anty-HCV stwierdza się dopiero po kilkunastu tygodniach od zakażenia. Około 65-85% osób zakażonych rozwija zakażenie przewlekłe, które przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo. W przebiegu zakażenia przewlekłego dochodzi do uszkodzenia wątroby oraz innych układów i narządów. Do najcięższych następstw zakażenia należy marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy. Według danych Państwowego Zakładu

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.

Higieny oraz Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, w Polsce zakażenie HCV dotyczy ok. 1,4% populacji, a liczba nowo wykrywanych infekcji zwiększa się co roku. Współczynnik zapadalności (*de facto* obrazujący wykrywalność, gdyż ujęte są w nim zarówno zakażenia świeże, jak i nabyte w przeszłości) wzrósł z 2,58 w 1997 r. do 5,4/100 tys. mieszkańców w 2004 r. WZW typu C zwykle wykrywane jest przypadkowo lub w późnej objawowej fazie zakażenia (marskość wątroby, pierwotny rak wątroby). [1]

Obecna standardowa terapia

W ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, możliwe jest leczenie pacjenta pegylovanym interferonem alfa 2a lub 2b – w połączeniu z rybawiryną lub w monoterapii, rekombinowanym interferonem alfa 2a lub 2b – w połączeniu z rybawiryną. lub w monoterapii, oraz interferonem naturalnym. Leczeniem pierwszego rzutu jest pegylowany interferon alfa. W razie nieskuteczności, można zastosować interferon naturalny. Rekombinowany interferon alfa jest leczeniem suboptymalnym WZW C u dorosłych i powinien być stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego. [1]

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego WZW C jest zastosowanie preparatu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną. To skojarzenie jest zalecane zarówno u chorych wcześniej nieleczonych, jak i u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym, skutecznym leczeniu interferonem alfa. Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana. [2]

Proponowana terapia

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglikolu polietylenowego). Preparat Pegasys wykazuje w warunkach *in vitro* działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne, typowe dla interferonu alfa-2a. U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, odpowiadających na leczenie preparatem Pegasys w dawce 180 mikrogramów, do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki preparatu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z pegylovanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni. [2]

Preparat Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby lub współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV oraz w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, z obecnością antygenu HBeAg i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusa i z podwyższoną aktywnością ALAT albo z potwierdzonym histologicznie zapaleniem lub włóknieniem wątroby. [2]

Zalecane jest stosowanie preparatu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w brzuch lub udo, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii. Długość terapii, zależna od genotypu wirusa i stanu klinicznego pacjenta, wynosi 24 – 48tyg. [1,2]

Skuteczność proponowanej terapii

Dostępne dowody naukowe mają ograniczoną wiarygodność, ze względu na metodologię przedstawionych badań klinicznych oraz pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim jest surogat – trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. SVR), określająca odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem HCV RNA po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Brak jest wiarygodnych danych, dotyczących wpływu peginterferonu alfa-2a na twarde punkty końcowe, w postaci ogólnej śmiertelności lub powikłań narządowych. [3,4]

Wnioskodawca wskazuje na wyższą efektywność kliniczną peginterferon alfa-2a, stosowanego jako terapia pierwszego rzutu, nad interferonem alfa niepegylovanym w zakresie osiągnięcia SVR – RR 1,89 (95% CI: 1,25-2,86), co oznacza niemal dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupie leczonej peginterferonem alfa-2a. [3] Wyniki

te potwierdzają inne, bardziej wiarygodne, doniesienia wtórne, gdzie wyliczono, że ryzyko nie uzyskania SVR w grupie leczonej peginterferonem alfa-2a jest o 20% niższe, niż w grupie interferonu alfa niepegylowanego – RR 0,8 (95% CI: 0,74-0,88). [4]

Przedstawiono również wyniki badań nad jakością życia pacjentów które wskazują na statystycznie istotną przewagę, peginterferonu alfa-2a, mierzoną kwestionariuszami SF-36 oraz FSS. Wobec bezwzględnych różnic rzędu 1-4 punktów w poszczególnych domenach, waga kliniczna tych różnic pozostaje nieznana. [3]

Bezpieczeństwo terapii

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. [2]

Podczas leczenia peginterferonem alfa-2a, a także po jego zakończeniu, mogą występować ciężkie działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego w postaci: depresji, myśli i prób samobójczych, zachowania agresywnego, stanów splątania oraz innych zaburzeń stanu psychicznego. Do częstych i bardzo częstych działań niepożądanych zalicza się także: stany gorączkowe, osłabienie, bóle kostno-stawowe, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, skórne objawy alergiczne. [2]

Peginterferon alfa (2a lub 2b) istotnie częściej niż interferon alfa niepegylowany powoduje: neutropenię, trombocytopenię, bóle stawów oraz reakcje w miejscu podania. [4]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna nie jest oparta na wcześniejszym przeglądzie piśmiennictwa, dotyczącym efektywności klinicznej; ponadto, przedstawia nieaktualne dane kosztowe.. Wyniki analizy przedstawiono jako porównanie terapii peginterferonem alfa-2a i interferonem alfa-2b, osobno dla pacjentów zakażonych wirusem o genotypach 1, 4-6 oraz 2 i 3. W grupie pierwszej, średni koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wyniósł ok. 26 tys. zł. W drugiej grupie, koszt roku życia skorygowanego o jakość wyniósł tylko ok. 3,5 tys. zł, a różnica pomiędzy wynikami spowodowana jest głównie krótszym czasem terapii w grupie pacjentów z genotypem 2,3. [3]

Analiza wpływu na budżet również nie jest oparta na wcześniejszym przeglądzie piśmiennictwa, dotyczącym efektywności klinicznej. Autor porównuje koszty terapii peginterferonem alfa-2a i peginterferonem alfa-2b, dla którego nie przedstawiono danych dotyczących efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa. Analiza oparta jest na populacji terapeutycznego programu zdrowotnego, co nie oddaje struktury kosztów terapii dostępnej w otwartej refundacji, gdzie populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia jest wielokrotnie większa, a rybawiryna nie jest refundowana. Analiza sugeruje, że finansowanie peginterferonu alfa-2a na warunkach zaproponowanych przez wnioskodawcę nie wiązałoby się z dodatkowymi wydatkami w pierwszym roku refundacji, ale w drugim roku koszt byłby już o ok. 300 tys. zł większy, a w trzecim roku o ok. 950 tys. zł większy. Analiza wrażliwości wskazała, że wielkość leczonej populacji i koszt nabycia peginterferonu alfa-2a znacząco wpływają na efekt końcowy analizy. [3]

Angielski NICE i szkockie SMC rekomendują finansowanie peginterferonu alfa-2a jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ale pod kontrolą lekarzy doświadczonych w leczeniu tej choroby. [5,6]

Piśmiennictwo:

1. Opis terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia przewlekłego WZW typu B lub C; załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 36/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 czerwca 2008 r.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys
3. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
4. M. Simin, Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C, *Aliment Pharmacol Ther* 25, 1153–1162, 2007
5. NICE TA 75: Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. 2004
6. Scottish Medicines Consortium, Pegylated interferon alfa-2a (Pegasys). No (10/02) Roche, 6 September 2002