



Rekomendacja nr 151e/2014

z dnia 16 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.3, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych terapii obejmującej podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, z uwagi na udowodnioną w badaniach wysokiej jakości skuteczność anagrelidu, która jest porównywalna z hydroksymocznikiem.

Wytyczne kliniczne agencji HTA i międzynarodowych organizacji rekomendują stosowanie anagrelidu we wskazaniu wg kodu ICD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)). Anagrelid zalecany jest do stosowania w drugiej linii leczenia cytoredukcyjnego w przypadku niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub przy nietolerancji preparatów stosowanych w pierwszej linii leczenia w szczególności u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych.

Odnalezione rekomendacje finansowe zalecają stosowanie anagrelidu u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.

W opinii Prezesa Agencji zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego anagrelid, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.3, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postacie mogą mieć różny przebieg: zakrzepy są rzadsze w poliklonalnej samoistnej trombocytopenii (PT), podobnie ryzyko transformacji w białaczkę. Płytki w PT są często czynnościowo nieprawidłowe i wykazują zaburzenia agregacji in vitro. Duże wartości płytek ($> 1000 \cdot 10^9/l$) wiążą się z nabytym zespołem von Willebranda, zmniejszenie liczby płytek koryguje nieprawidłowość i zmniejsza liczbę krwotoków.

Obraz kliniczny charakteryzuje się utrzymującą się nadpłytkowością niebędącą ani postacią reaktywną (np. wtórną w stosunku do innej przyczyny), ani spowodowaną innym zespołem mieloproliferacyjnym lub mielodysplastycznym. Jest to rozpoznanie z wykluczenia i choroba może być biologicznie heterogenna.

Rzeczywista częstość występowania nie jest znana; chorobę nieznacznie częściej obserwuje się u kobiet, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 60 lat; często pojawia się < 40 r.ż.; bardzo rzadko < 20 r.ż.

Opis wnioskowanego świadczenia

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozybonomofosforanu (cAMP). Specyficzny mechanizm działania anagrelidu, polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi, nie został jeszcze w pełni zrozumiany, chociaż na podstawie informacji z badań in vitro i in vivo potwierdzono wybiórcze oddziaływanie anagrelidu na płytki krwi.

W badaniach in vitro megakariocytopoezy u ludzi ustalono, że działanie anagrelidu, hamujące tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidii. Dowody na podobne działanie in vivo zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

W terapii cytoredukcyjnej chorób mieloproliferacyjnych oprócz anagrelidu (ANA) stosuje się hydroksymocznik (HU) oraz interferon.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono 14 publikacji, z czego 11 obejmowało populację pacjentów z nadpłytkowością samoistną, natomiast 3 pozostałe mieszaną populację pacjentów, w których większość stanowili pacjenci z nadpłytkowością samoistną. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane dla pacjentów z nadpłytkowością samoistną pochodzące z badań obejmujących niejednorodną populację pacjentów.

Dwa spośród włączonych do analizy badań (Harrison 2005, Gissliner 2013) było badaniami wysokiej wiarygodności (badania randomizowane). Pozostałe badania charakteryzowały się niższą wiarygodnością (badania obserwacyjne, retrospektywne, studia przypadku/ów).

Wyniki badań randomizowanych są niejednoznaczne.

W międzynarodowym (Wielka Brytania, Kanada, Australia), wielośrodkowym, otwartym i randomizowanym badaniu o akronimie MRC PT1 (Harrison 2005), porównywano stosowanie anagrelidu z hydroksymocznikiem u pacjentów z nadpłytkowością samoistną i podwyższonym

ryzykiem incydentów naczyniowych (w oparciu o wiek, liczbę płytek lub naczyniowo-sercowe czynniki ryzyka). Randomizacji poddano 809 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy (zakres: 12-72 miesiące). Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu, utracono tylko 6.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był definiowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały oddzielnie: czas do pierwszego tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub pierwszego poważnego krwotoku; czas do zgonu; częstość transformacji do mielofibrozy, ostrej białaczki szpikowej, mielodysplazji i czerwienicy prawdziwej.

W porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących hydroksymocznik, w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego (tzn. niekorzystnych zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych) (OR=1,57; 95% CI:1,04; 2,37, p=0.03). Szacowane ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie przyjmującej anagrelid wyniosło 16% (95% CI:12-21), natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik - 11% (95% CI: 7-14) przy medianie obserwacji równej 39 miesięcy.

W badaniu Gissliner 2013, wzięło udział 259 pacjentów – spośród nich, 122 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 137 hydroksymocznik. Analiza ITT objęła w sumie 253 pacjentów. Z całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu, 96 zrezygnowało z terapii (49 w grupie anagrelidu i 47 w grupie hydroksymocznika) w trakcie okresu obserwacji wynoszącego do 9 lat. W grupie anagrelidu, 19 pacjentów (15,6%) i 11 pacjentów w grupie hydroksymocznika (8,4%) przerwało badanie przed upływem jednego roku (p=0,08).

Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi lekami w odniesieniu do obniżania poziomu płytek. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie częstości występowania poważnych i łżejszych incydentów związanych z PT: HR=1,19 (95% CI: 0,61-2,30) po 6 miesiącach; HR=1,03 (95% CI: 0,57-1,81) po 12 miesiącach i HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,46) po 36 miesiącach badania. Po 6 latach, w grupie przyjmującej anagrelid, 63,9% pacjentów było wolnych od incydentów zakrzepowych lub krwawień związanych z PT w porównaniu do 67,4% pacjentów w grupie przyjmujących hydroksymocznik; brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,50). Zaobserwowano nieznacznie więcej poważnych (5 vs. 2) i łżejszych (18 vs. 15) incydentów krwawienia w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid. W sumie, u 32 pacjentów zaobserwowano co najmniej jeden incydent krwawienia (4 z nich miało wielokrotne incydenty) – spośród nich, 19 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 13 hydroksymocznik. Spośród 19 pacjentów z incydentami krwawienia przyjmujących anagrelid, 9 przyjmowało dodatkowo ASA, natomiast w grupie hydroksymocznika tylko 3 spośród 13 przyjmowało ASA.

Skuteczność praktyczna

W kilkunastu badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wykazano skuteczność anagrelidu (głównie w odniesieniu do redukcji liczby płytek krwi) w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Na początku leczenia stosowano anagrelid w dawce 1,5 mg/dzień (0,5-4), natomiast podczas leczenia podtrzymującego 2 mg/dzień (1-4).

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane związane z lekiem obejmowały ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencję płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działania.

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

W przypadku długotrwałej terapii zaleca się przeprowadzanie dodatkowych okresowych (co 3 lata) badań w kierunku wykrycia mielofibrozy.

W badaniu Kim 2011 sprawdzano wpływ działań niepożądanych dotyczących nerek podczas leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych za pomocą anagrelidu (ANA). Interwencję kontrolną stanowiło leczenie hydroksymocznikiem (HU) lub upuszczanie krwi. Po rozpoczęciu leczenia u 24% pacjentów leczonych ANA wzrósł poziom kreatyniny (mediana 1.5 mg/dl [1.4–2.3]), natomiast w drugiej grupie wzrost zanotowano tylko u 7.6% pacjentów (mediana 1.5 mg/dl [1.4–2.0]). Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaburzeń nerkowych w grupie anagrelidu wynosiło 3.89 [C.I.: 1.94–7.83; (P=0.000)]. Mediana czasu do wystąpienia tych działań wynosiła 13,8 (0,2-53,4) miesiąca od rozpoczęcia terapii anagrelidem. Wśród 46 pacjentów leczonych anagrelidem, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami, u 10 (21,7%) wystąpił średni lub ciężki białkomocz, a u 9 wystąpiła hiperpotasemiczna kwasica kanalików nerkowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o anagrelid u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: D47.3 (Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna). Horyzont czasowy ustalono na 4 tygodnie trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest interwał (wynoszący 4 tygodnie), po którym przeprowadzano ocenę skuteczności terapii anagrelidem we włączonych do analizy klinicznej badaniach.

Przeprowadzona analiza nie wykazała przewagi opłacalności terapii anagrelidem nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią hydroksymocznikiem, wykonano więc analizę minimalizacji kosztów. Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie anagrelidu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na cztery tygodnie terapii średnio o 1 712,19 PLN (418,56 PLN – 4 318,46 PLN) z perspektywy płatnika publicznego w porównaniu z terapią hydroksymocznikiem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania anagrelidu w ramach chemioterapii opartej o podawanie anagrelidu w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o hydroksymocznik w terapii nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.3) może się wiązać z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 9,1 mln PLN (6,8 mln PLN – 13,6 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Całkowite nakłady finansowe na refundację anagrelidu w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej, we wskazaniach ICD 10: D47 z rozszerzeniami wyniosły odpowiednio 146 809,98 PLN w 2012 roku i 145 729,63 PLN w okresie sty-lip 2013 roku.

Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający anagrelid jest finansowany w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”. Cena hurtowa brutto wynosi 1 562,65 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania anagrelidu w terapii analizowanych wskazań (McMullin 2005 – General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, Nicolaides 2005 - European Genetics Foundation, Matthews 2008 - Hematology Disease Site Group, Harrison 2010 - British Committee for Standards in Haematology, Barbui 2011 – European LeukemiaNet, Reilly 2012 British Committee for Standards In Haematology). Jest on wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 4 rekomendacje (pozytywna HAS 2005, HAS 2011 [Francja] , negatywna NHS 2005 [Szkocja], pozytywna NHS 2005 [Szkocja]) z zakresu finansowania ze środków publicznych anagrelidu we wskazaniach ICD 10:D45 z rozszerzeniami i D47 z rozszerzeniami.

Rekomendacja HAS 2005 (Francja) zaleca refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne. Wysokie ryzyko jest definiowane jako: Wiek powyżej 60 lat; Liczba płytek krwi >1 000 000/ μ l; historia epizodów zakrzepowo-krwotocznych. Zaproponowany poziom refundacji: 100%. Rekomendacja została utrzymana w decyzji wydanej w 2011.

Negatywna rekomendacja refundacyjna SMC 2005 (Szkocja) wskazywała na brak efektywności kosztowej anagrelidu we wskazaniu redukcja podwyższonego poziomu płytek krwi u pacjentów „z ryzykiem” w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, którzy nie tolerują obecnej terapii lub u których obecna terapia nie pozwoliła na uzyskanie redukcji płytek krwi do akceptowalnego poziomu. Wnioskodawca odwołał się od tej decyzji. Ponowna ocena refundacyjna była pozytywna i ostateczna rekomendacja zaleca stosowanie anagrelidu w leczeniu pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5.05.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: ICD-10: D47 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych), D47.0 (guzy histiocyty i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze), D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), D47.2 (gammopatia monoklonalna), D47.3 (samoistna trombocytopenia (krwotoczna)), D47.7 (inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych), D47.9 (nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone), w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 181/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.3, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 181/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.3, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-20/2014 Anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D47 z rozszerzeniami (D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej