



Rekomendacja nr 151f/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: D47.7, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.7 (inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów, świadczenie obejmujące podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.7 (inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych), realizowane w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” nie powinno być finansowane ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.7, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi chorobami komórek macierzystych szpiku, które charakteryzują się proliferacją jednej lub więcej linii krwiotworzenia: granulocytowej, czerwonekrwinkowej, megakariocytowej lub komórek tucznych. W początkowych fazach nowotworu mieloproliferacyjnego szpik jest bogatokomórkowy i cechuje się efektywnym rozrostem komórek poszczególnych linii krwiotworzenia, które wykazują zachowane dojrzewanie. Powoduje to zwiększenie liczby granulocytów, krwinek czerwonych i/lub płytek krwi we krwi obwodowej. Często



występuje powiększenie śledziony i wątroby. Nowotwory mieloproliferacyjne mogą ulegać stopniowej progresji, która polega na włóknieniu podścieliska szpiku, nieefektywnej hematopoezie i transformacji blastycznej. Obecność 10–19% blastów we krwi obwodowej lub szpiku oznacza fazę akceleracji nowotworu mieloproliferacyjnego, a występowanie więcej niż 20% komórek blastycznych odpowiada rozpoznaniu fazy blastycznej. Przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz, ang. chronic myelogenous leukemia) można uznać za modelowy nowotwór, w którym w pełni zastosowano założenia klasyfikacji WHO. Jest ona rozpoznawana na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i cech morfologicznych oraz jest konsekwentnie związana ze specyficznym zaburzeniem genetycznym — obecnością chromosomu Filadelfia [t(9;22)(q34;q11)] — i genem fuzyjnym BCR-ABL1. Nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL1-ujemne, takie jak czerwienica prawdziwa (PV, polycythemia vera), pierwotna mielofibroza (PMF, primary myelofibrosis), nadpłytkowość samoistna (ET, essential thrombocythemia), mastocytoza, rozpoznawane są na podstawie kryteriów obejmujących obraz kliniczny, badania laboratoryjne, cechy morfologiczne i histopatologiczne (morfologia i topografia megakariocytów, zmiany w podścielisku i identyfikacja linii komórkowych ulegających proliferacji). Mutacje genu JAK2 V617F lub rzadziej podobne nieprawidłowości genetyczne, takie jak mutacja JAK2 w eksonie 12., mutacje MPL W515L/K, potwierdzają nowotworowy charakter proliferacji i w większości przypadków PV oraz w około 50% PMF i ET znacznie ułatwiają diagnostykę. Podobne znaczenie patogenetyczne i diagnostyczne mają mutacje KIT w mastocytozie. Rozpoznanie przewlekłej białaczki eozynofilowej jest diagnozą z wykluczenia (brak zaburzeń PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 i genu BCR-ABL1).

Opis wnioskowanego świadczenia

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozybonofosforanu (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 włączono cząstkowe wyniki dwóch badań nad zastosowaniem anagrelidu w przewlekłych chorobach mieloproliferacyjnych, w ramach których przeprowadzono rozdzielną analizę wyników dla populacji pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, przewlekłej białaczki szpikowej oraz pozostałych chorób mieloproliferacyjnych. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów obejmującej inne choroby mieloproliferacyjne (nie obejmujące nadpłytkowości samoistnej).

Badanie Fruchtman 2005 przedstawia retrospektywną analizę wieloośrodkowego, międzynarodowego badania otwartego 3 660 pacjentów cierpiących na zaburzenia mieloproliferacyjne leczonych za pomocą anagrelidu. U 81% pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Dawka leku była dostosowywana indywidualnie w celu osiągnięcia poziomu płytek krwi <600 000/μl lub obniżenia poziomu o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (definicja całkowitej odpowiedzi na leczenie). Spośród 3 660 pacjentów, u 2 251 pacjentów zdiagnozowano nadpłytkowość samoistną, u 462 czerwienicę prawdziwą, u 521 przewlekłą białaczkę limfatyczną, a u pozostałych 426 pacjentów

- inne zaburzenia mieloproliferacyjne. Analizę skuteczności przeprowadzono w podziale na grupy obejmujące pacjentów z diagnozą nadpłytkowości samoistnej i diagnozą inną niż nadpłytkowość samoistna (czerwieńca prawdziwa, przewlekła białaczka szpikowa, inne nowotwory mieloproliferacyjne).

Analizę danych przeprowadzono w podziale na dwie grupy: „Safety Population”, która obejmowała wszystkich pacjentów, dla których były dostępne dane po wstępnej ocenie ich stanu, oraz „Efficacy Evaluable”, obejmującej pacjentów z grupy „Safety Population”, dla których były dostępne dowody rozpoczęcia terapii anagrelidem i u których bazy (oznaczany w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem terapii) poziom płytek krwi był wyższy niż 650 x 10⁹/l. Liczebność podgrupy „Efficacy Evaluable” (EE) dla populacji pacjentów z innymi nowotworami mieloproliferacyjnym wyniosła 684 pacjentów (208 z czerwieńcą prawdziwą, 274 z przewlekłą białaczką szpikową oraz 202 z innymi nowotworami mieloproliferacyjnym). W grupie pacjentów zakwalifikowanych do grupy „inne MPD” (podgrupa EE), odsetek uzyskania całkowitej odpowiedzi wyniósł 60,2% (412/684) (95%CI: 56,6; 63,9). Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 12,4% pacjentów.

Po pierwszym miesiącu leczenia, średnia liczba płytek uległa redukcji o 38% względem wartości wyjściowej. Po 3 miesiącach terapii, pacjenci przyjmujący anagrelid uzyskali średnią redukcję płytek krwi o 50%. Średni czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł w tej grupie pacjentów 73 dni (zakres 28-725; 95% CI: 69-81).

W badaniu obserwacyjnym Petitt 1997 udział wzięto 942 pacjentów z trombocytozą (546 z PT, 113, z PV, 179 z CML, 108 z innymi zaburzeniami liczby płytek krwi), leczonych za pomocą anagrelidu. Czas trwania leczenia wynosił co najmniej 4 lata, średni wiek pacjenta 58 lat (10-94), średnia ilość płytek krwi przed leczeniem 1 131 600/ μ l. U 2/3 pacjentów przed podaniem anagrelidu stosowano inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. W grupie pacjentów zakwalifikowanych do grupy „Inne choroby mieloproliferacyjne” (n=108), odpowiedź całkowitą uzyskano u 79 (73%), a odpowiedź częściową u 11 (10%) pacjentów. Spadek liczby płytek krwi następował w trakcie 1 tygodnia leczenia anagrelidem, dawka początkowa wynosiła 2-4 mg/dzień (w zależności od nasilenia objawów), natomiast dawka podtrzymująca wynosiła 2-2,4 mg/dzień.

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: D47.7 (Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych). 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.

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodem ICD-10: D47.7. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Stosowanie anagrelidu wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej na leczenie u ok. 60% pacjentów; redukcji średniej wyjściowej ilości płytek krwi u 38% pacjentów, okresie czasu do uzyskania średniej redukcji ilości płytek krwi o co najmniej 50% wynoszącym 3 miesiące; średnim czasie do uzyskania odpowiedzi wynoszącym 73 dni, a także wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u 15,7% pacjentów (dla całej analizowanej populacji) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych u 35,1% w grupie pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi innymi niż nadpłytkowość samoistna.

Zastosowanie anagrelidu może wiązać się z kosztami terapii wynoszącymi 1 750,17 PLN (437,54 PLN – 4 375,42 PLN) w horyzoncie czasowym równym 4 tygodniom terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania anagrelidu w populacji pacjentów z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10: D47.7, przedstawiono koszt terapii przypadający na jednego pacjenta. W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania anagrelidu w ramach chemioterapii opartej o podawanie anagrelidu, koszt terapii jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wiązać się będzie z rocznymi nakładami wynoszącymi 22 752,18 PLN w wariantcie podstawowym (dawkowanie 2,0 mg/dobę) i 56 880,46 PLN w wariantcie maksymalnym (dawkowanie 5,0 mg/dobę).

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 histiocytoz 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 182/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.7, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.7, 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