



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 36/2013 z dnia 4 lutego 2013
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: leczenie
czerwienicy prawdziwej

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej.

Uzasadnienie

Pipobroman jest lekiem stosowanym w kolejnych cyklach leczenia po nieskutecznych upustach krwi, terapii hydroxymocznikiem, interferonem alpha lub w przypadkach przeciwwskazań do takiego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy 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.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Vercyte zawiera substancję czynną pipobroman, który jest pochodną piperazyny o strukturze chemicznej podobnej do innych czynników alkilujących DNA. Dokładny mechanizm działania jest nieznany, jednak podejrzewa się, iż pipobroman dołącza do DNA resztę alkilową (CH₃), co zaburza jego syntezę i prowadzi do śmierci komórki. Wg ChPL z Francji i Włoch, Vercyte (pipobroman) jest wskazany do leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą oraz przewlekłej białaczki szpikowej.

Wg deklaracji podmiotu odpowiedzialnego produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Francji oraz Włoch. Pipobroman był dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych; na stronach FDA odnaleziono informację o wycofaniu z rynku (discontinued).



Alternatywne technologie medyczne

U chorych na czerwienicę prawdziwą jako leki cytostatyczne (mielosupresyjne) stosuje się również:

- Hydroksymocznik (hydroksykarbamid) – zalecany dla chorych >40 r.ż.;
- IFN- α – alternatywa dla chorych źle znoszących inne metody leczenia lub niereagujących na nie, zalecany dla chorych <40 r.ż.;
- anagrelid – stosowany w razie utrzymywania się nadpłytkowości;
- busulfan – u chorych >70 r.ż. lub ze spodziewanym czasem przeżycia <10 lat. Zastosowanie tego leku jest ograniczone przez działania niepożądane;
- chlorambucil.

Wg opinii eksperta klinicznego, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) są: upusty krwi, hydroksymocznik, interferon- α w II rzucie. Pipobroman powinien być stosowany w kolejnym rzucie przy braku skuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania hydroksymocznika i interferonu- α .

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W związku z faktem, że pipobroman wprowadzany był do obrotu w roku 1966, gdy nie wdrożono jeszcze obecnych standardów wykazywania efektywności klinicznej, odnalezione badania dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa są niskiej jakości. Odnaleziono jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną Francuskiej Grupy Ekspertów ds. Czerwienicy – publikacje Nayan 1997 oraz Kiladjan 2011. Do oceny bezpieczeństwa włączono również badanie obserwacyjne Passamonti 2000 i Finazzi 2005.

Publikacja Kiladjan 2011 dotyczy okresu follow-up badania RCT udokumentowanego publikacją Nayan 1997. Badanie to porównywało zastosowanie pipobromanu (Pi) i hydroksymocznika (HU). Między interwencjami (HU, Pi) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w medianie przeżycia całkowitego: dla leczonych Pi wynosiła ona 15,4 lata, natomiast dla leczonych HU wynosiła ona 20,3 lata, $p=0,008$. Wśród pacjentów leczonych Pi zaobserwowano niższą częstość występowania mielofibrozy w porównaniu do leczonych HU. Wśród pacjentów leczonych Pi zaobserwowano większą częstość występowania białaczki limfoblastycznej oraz zespołu mielodysplastycznego w porównaniu do leczonych HU. Częstsze występowanie białaczki u leczonych Pi potwierdzają również prospektywne badania obserwacyjne.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano następujące działania niepożądane (bez wskazania częstości występowania): zaburzenia trawienia, takie jak nudności, wymioty, biegunka lub skurcze brzucha oraz wysypki skórne.

Najczęstszymi powikłaniami czerwienicy prawdziwej, opisywanymi w badaniach klinicznych, są powikłania zakrzepowe, w tym zagrażająca życiu zakrzepica tętnicza dotycząca naczyń mózgowych (udar) oraz wieńcowych (zawał serca) lub zakrzepica żylna, najczęściej w postaci zakrzepowego zapalenia żył. Naturalnymi konsekwencjami choroby mogą być: powiększenie śledziony i wątroby, pojawienie się ognisk metaplazji szpikowej w śledzionie i wątrobie, transformacja w ostrą białaczkę mieloblastyczną (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Zgodnie z wynikami badania Finazzi 2005 ryzyko wystąpienia AML lub MDS było ponad czterokrotnie wyższe u pacjentów przyjmujących pipobroman w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem lub poprzez upusty krwi. Nie wykazano związku pomiędzy terapią hydroksymocznikiem, interferonem lub poprzez upusty krwi a występowaniem AML/MDS.

Skuteczność praktyczna

Można uznać, że powyżej opisane badania obserwacyjne dokumentują skuteczność praktyczną.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 publikacje odnoszące się do leczenia czerwienicy prawdziwej: European LeukemiaNet (Barbui 2011), Cancer Care Ontario (Matthews 2008), grupy roboczej British Committee for Standards in Haematology (McMullin 2005) oraz powołujący się na zasady EBM artykuł przeglądowy Barbui 2006 oraz konsensus ekspercki dot. kryteriów odpowiedzi na leczenie czerwienicy prawdziwej (European LeukemiaNet; Barosi 2009).

Zalecają one leczenie pacjentów z czerwienicą prawdziwą za pomocą upustów krwi do momentu uzyskania hematokrytu poniżej 45%. Przy braku przeciwwskazań należy podawać kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę. Leczenie cytostatyczne zalecane jest u pacjentów wysokiego ryzyka (>60 lat, nietolerancja lub nieskuteczność upustów, splenomegalia, trombocytoza, zakrzepica i inne czynniki). Powinien być stosowany hydroksymocznik lub interferon- α [ew. jeżeli nie można zastosować hydroksymocznika, powinno się podawać interferon- α lub anagrelid]. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu hydroksymocznika u pacjentów <40 lat. Busulfan może być zastosowany u pacjentów >70 lat. Pipobroman, busulfan oraz radioterapia izotopem ^{32}P są leczeniem drugiej linii dla pacjentów z krótkim spodziewanym czasem przeżycia.

U pacjentów młodych (<40 lat) i z ryzykiem zakrzepowym oraz u osób z postępującą mieloproliferacją powinien być stosowany interferon- α . Z powodu mniejszego ryzyka działań teratogennych powinien być również stosowany u kobiet w wieku rozrodczym (Barbui 2006).

Terapia cytostatyczna jest wskazana u pacjentów (McMullin 2005):

- w wieku <40 lat: w pierwszej linii leczenia interferon- α , w drugiej linii leczenia hydroksymocznik lub anagrelid;
- w wieku 40-75 lat: w pierwszej linii leczenia hydroksymocznik, w drugiej linii leczenia interferon- α lub anagrelid;
- w wieku >75 lat: w pierwszej linii leczenia hydroksymocznik, w drugiej linii leczenia radioterapia fosforem ^{32}P lub niska przyswajalna dawka busulfanu.

Zgodnie z rekomendacjami oraz opinią eksperta pipobroman nie jest zalecany jako lek pierwszej linii i powinien być stosowany jako opcja po niepowodzeniu cytostatycznego leczenia z zastosowaniem hydroksymocznika.

HAS zarekomendował przedłużenie refundacji produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej na okres 5 lat (2005-2010). Poziom refundacji 100%. Brak informacji o obecnym poziomie finansowania leku.

HAS w rekomendacji zwraca uwagę na konieczność monitorowania parametrów krwi przed, jak i okresowo w trakcie leczenia produktem Vercyte. W przypadku spadku liczby leukocytów poniżej $3000/\text{mm}^3$ lub spadku liczby trombocytów poniżej $150\,000/\text{mm}^3$ należy przerwać leczenie. Można je wznowić po unormowaniu się parametrów krwi.

Agencja otrzymała informację od podmiotu odpowiedzialnego, że pipobroman jest obecnie dostępny we Francji i Włoszech.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie 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.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-RK-431-2/2013, „Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu leczenie czerwonicy prawdziwej”, styczeń 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.