



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

**Anagrelid
w rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD 10:
D.45 z rozszerzeniami
D.47 z rozszerzeniami**

Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych
obejmujących podanie substancji

Raport Nr: AOTM-RK-0431-17/2013

Warszawa, październik 2013 r.

Zastosowane skróty:

AL – amyloidozą

AML - ostra białaczka mieloblastyczna

ANA - anagrelid

ASA - kwas acetylosalicylowy

CML - przewlekła białaczka szpikowa

FISH - Fluorescencyjna hybrydyzacja In situ (ang. *fluorescent in situ hybridization*)

HU - hydroksymocznik

IMF – trombocytoza nieokreślona

IPSS INT-1/INT-2 - grupa pośredniego ryzyka ½

MCV - średnia objętość komórki

MDS - zespół mielodysplastyczny

MGUS - Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

MM - szpiczak plazmocytowy

MPV - Średnia objętość płytki

NLPZ - Niesteroidowe leki przeciwzapalne

PBSz – Przewlekła białaczka szpikowa

PDW - zakres rozkładu płytek

PMF - Mielofibroza, Pierwotne włóknienie szpiku (ang. *primary myelofibrosis*)

PT – trombocytemia samoistna

PV – czerwienica prawdziwa

WM - makroglobulinemia Waldenstroma

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny (1,2,3,4)	7
2.1.1. Epidemiologia (1,2,3,4)	7
2.1.2. Etiologia i czynniki ryzyka (1,2,3,4)	8
2.1.3. Diagnostyka (1,2,3,4)	10
2.1.4. Leczenie (1,2,3,4)	14
2.1.5. Rokowanie (1,2,3,4)	18
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	18
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych	19
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	19
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	20
2.3.1. Interwencja	20
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne (5,6)	20
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	21
2.3.1.3. Wskazania oceniane	21
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie. Tabela 3. Wskazania w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	21
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	22
2.3.2. Komparatory	22
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	22
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	22
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce ...	22
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	23
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	23
3. Opinie ekspertów	24
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	25
4.1. Rekomendacje kliniczne(7,8,9,10,11,12)	25
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych (13,14,15,16).....	26
5. Finansowanie ze środków publicznych	27
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce (35).....	27
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	27
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	28
6.1. Analiza kliniczna	28

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	28
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	28
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	28
6.1.2.2. Bezpieczeństwo	35
Podsumowanie	39
6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	39
6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	39
7. Piśmiennictwo.....	43

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma
zlecającego

08-08-2013

MZ-PLD-460-19199-2/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10:

- D.45 z rozszerzeniami
- D.47 z rozszerzeniami

(świadczenie gwarantowane rozumiane jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej)

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2): Nie dotyczy

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy):

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia:

Istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki

Data sporządzenia wniosku:

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Do zlecenia nie dołączono żadnych dokumentów.

Wnioskowana technologia medyczna:

Anagrelid

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

- D.45 z rozszerzeniami
 - D.47 z rozszerzeniami
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Xagrid (anagrelid): Shire Plc, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Wielka Brytania

Thromboreductin: Orpha-Devel, Austria

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów

Nie dotyczy.

2. Problem decyzyjny

W korespondencji (nr. pisma MZ-PLD-460-19199-2/DJ/13) z dnia 8 sierpnia 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania, 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.), rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami. W odpowiedzi na powyższą korespondencję oraz mając na uwadze ograniczony czas na wykonanie zlecenia oraz ograniczony zakres dostępnych danych, wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego, oraz uzupełnionej o ewentualne informacje dotyczące badań pierwotnych, dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych, w tym konsultantów w dziedzinie hematologii. Następnie w toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do NFZ z prośbą o podanie danych dotyczących ilości kosztów refundacji zrefundowanych opakowań anagrelidu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

2.1. Problem zdrowotny (1,2,3,4)

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

(brak rozszerzeń)

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

- D47.0 - Guzy histiocytołów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze
 - Guz komórek tucznych BNO
 - Mastocytoma BNO
- D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku
 - Mielofibroza (z metaplastją szpikową)
 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, nie określona
 - Mieloskleroza (megakariocytowa) z metaplastją szpikową
- 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
 - Choroba układu wytwórczego tkanki limfatycznej BNO

2.1.1. Epidemiologia (1,2,3,4)

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

Czerwienica prawdziwa występuje z częstością 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 rż., średnio w wieku około 60 lat. Mniej niż 5% chorych jest w wieku poniżej 40 lat. W nielicznych przypadkach (0,1%) chorobę rozpoznano u chorych poniżej 20 roku życia.

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplastazją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub PT

D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 rż., u 3% >70 rż., u 5% populacji > 80 rż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokarabskiej niż kaukaskiej.

D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

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 rż.; bardzo rzadko < 20 rż.

2.1.2. Etiologia i czynniki ryzyka (1,2,3,4)

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 nieznana. Uważa się, że choroba rozwija się w wyniku proliferacji zmutowanego klonu komórkowego wywodzącego się z wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki hematopoetycznej (komórki macierzystej szpiku). Erytrocyty pochodzące z patologicznego klonu są nieprawidłowe i wykazują nadmierną wrażliwość na erytropoetynę.

W patogenezie czerwienicy prawdziwej kluczową rolę odgrywa aktywacja szlaków przekazywania sygnałów zależnych od kinaz tyrozynowych, szczególnie szlaku JAK-STAT. Mutacja V617F w genie kinazy tyrozynowej JAK2 występuje u ponad 90% pacjentów chorujących na czerwienicę prawdziwą. Szlak ten przekazuje zewnątrzkomórkowe sygnały chemiczne do jądra komórkowego, gdzie inicjuje transkrypcję określonych genów. Skutkuje to zwiększoną produkcją erytrocytów, a czasem także leukocytów i płytek krwi. Zwiększony jest hematokryt, co zmienia właściwości reologiczne krwi. Aktywacja płytek krwi w mikrokrążeniu z następowym tworzeniem agregatów płytkowych i uwolnieniem z uwieczonych erytrocytów oraz płytek mediatorów stanu zapalnego odpowiada za występowanie erytromelalgii. Świąd skóry nasilający się po gorącej kąpeli jest przypuszczalnie wywoływany degranulacją mastocytów skóry i uwolnieniem histaminy, serotoniny oraz prostaglandyn.

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

D47.0 - Guzy histiocytoz i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

W większości przypadków układowej mastocytozy stwierdza się obecność mutacji punktowych w obrębie genu kodującego transbłonowy receptor c-KIT, których wynikiem jest jego stała aktywacja, niezależna od obecności liganda KIT. Prowadzi to do niekontrolowanej proliferacji mastocytów i ich oporności na mechanizmy apoptozy. Ostatnio postuluje się również rolę w patomechanizmie mastocytozy innych onkogennych mutacji, zwłaszcza w obrębie genu supresorowego nowotworów TET2 oraz genu N-RAS.

Mastocytoza może przybierać postać skórną lub układową.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF, primary myelofibrosis) zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu.

D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytozowego (MM), makroglobulinemii Waldenstroma (WM), amyloidozy (AL) lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego.

Istnieje wewnątrzklonalna zmienność dotycząca mutacji genu immunoglobulin i MGUS wydaje się wywodzić z komórek strefy przedrozdrodczej, której progenitor - przekraczając centrum rozrodcze - podlega mutacji. Rozwój choroby do postaci szpiczaka plazmocytozowego może być zależny od niekontrolowanego rozrostu pojedynczego klonu. Istnieje stale określony wskaźnik progresji do szpiczaka plazmocytozowego, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy oraz innych chorób limfoproliferacyjnych. Technika FISH obrazuje niektóre zaburzenia cytogenetyczne towarzyszące szpiczakowi, powstające w przebiegu MGUS w pewnym czasie. Badania prowadzone na mikromacierzach określają MGUS jako znacznie bliższą szpiczakowi niż prawidłowym komórkom plazmatycznym. Do chwili obecnej nie zidentyfikowano żadnego mechanizmu odpowiedzialnego za progresję od jednej do drugiej postaci opisywanych stanów patologicznych.

D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

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 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 (1,2,3,4)

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

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 (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Większość objawów klinicznych czerwienicy prawdziwej jest wynikiem nadciśnienia tętniczego lub wtórnych do wzrostu masy krwinek czerwonych zmian naczyniowych. Najczęstszymi objawami choroby są powikłania zakrzepowe, które występują u ponad 30% chorych. Po kilku latach trwania choroby powikłania zakrzepowe występują u więcej niż połowy pacjentów. Najczęstszym, zagrażającym życiu powikłaniem jest zakrzepica tętnicza dotycząca naczyń mózgowych oraz wieńcowych (zawał serca), która występuje u ~50% chorych. Zakrzepica żylna występuje u około 40% chorych, najczęściej w postaci zakrzepowego zapalenia żył.

U 3-25% pacjentów stwierdzane są objawy skazy krwotocznej w postaci krwawień z nosa, dziąseł błon śluzowych bądź wybroczyn skórnych.

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

D47.0 - Guzy histiocytów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tłuszczowych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność.

Objawy zajęcia narządów obejmują: powiększenie wątroby i śledziony, cechy niewydolności wątroby, zaburzenia wchłaniania, cytopenię (w zakresie 1 lub więcej układów), złamania kości, jak również objawy ze strony układu oddechowego, serca, układu nerwowego.

Wśród objawów mastocytozy wyróżnia się objawy „tłącego się” procesu chorobowego (tzw. objawy B będące wyrazem masy guza), do których należą: wysokie stężenie tryptazy w surowicy ($> 200 \text{ ng/ml}$), obecność więcej niż 30% mastocytów w szpiku, nadmierna komórkowość szpiku z utratą komórek tłuszczowych, dyskretne cechy dysmielopoezy bez istotnych cytopenii, cechy zespołu mielodysplastycznego lub mieloproliferacyjnego według WHO oraz organomegalia przy zachowanej funkcji narządów (hepato-, splenomegalia lub powiększenie węzłów chłonnych $> 2 \text{ cm}$ w KT lub USG). Nieobecność wyżej wymienionych cech oznacza indolentną mastocytozę układową, natomiast obecność objawów z grupy B upoważnia do rozpoznania „tłęcej się” mastocytozy. Agresywną postacią choroby rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia cech uszkodzenia narządów (objawy C: neutropenia, małopłytkowość,

niedokrwistość, cechy niewydolności wątroby, hipersplenizm, utrata masy ciała i hipoalbuminemia, osteoporoza, złamania patologiczne).

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki.

D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

Typowo bezobjawowy, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii.

Brak odchyień od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby.

Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Charakteryzuje się utrzymującą się nadpłykowością 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.

Rozpoznanie często ustala się na podstawie rutynowej morfologii; do 30% chorych nie ma objawów. Zgłoszenie się do lekarza może być spowodowane pojawieniem się objawów naczynioruchowych, zakrzepów i(lub) krwawień. Objawy naczynioruchowe występują u 40% chorych, są to: bóle głowy, światłowstręt, omdlenia, nietypowe bóle w klatce piersiowej, zaburzenia widzenia, parestezje, *livedo reticularis* oraz erytromialgia (rumień z uczuciem pieczenia w obrębie stóp spowodowany zamknięciem mikrokrążenia palców). Objawy krwotoczne pojawiają się u 25% chorych (nasilone u < 5%), są to: łatwe siniaczenie się, krwawienia z błon śluzowych lub z przewodu pokarmowego, lub niemające uchwytnej przyczyny, przedłużające się krwawienie po urazie lub zabiegu chirurgicznym. Zakrzepy pojawiają się u ok. 20% chorych (nasilone u <10%); częściej tętnicze niż żyłne, np. zawał serca, incydent naczyniowo-mózgowy. Splenomegalię stwierdza się u < 40% chorych (występuje rzadziej i jest mniej nasilona niż w pozostałych zespołach mieloproliferacyjnych). Do atrofii śledziona może dojść w wyniku nawracających zawałów mikrokrążenia. Nawracające poronienia lub opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, wynikające z mnogich zawałów łożyska, mogą pojawić się u młodych kobiet chorujących na PT.

2.1.3. Diagnostyka (1,2,3,4)

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

Rozpoznanie na ogół nie następuje dużych trudności, ale – zwłaszcza w wypadku miernego wzrostu hemoglobiny i erytrocytów – przy braku innych kryteriów należy różnicować czerwienicę prawdziwą z czerwienicą wtórną i względną erytrocytozą. Głównym testem diagnostycznym jest badanie mutacji JAK2 V617F, które powinno być wykonane u wszystkich chorych z podejrzeniem czerwienicy prawdziwej. Jest to również test dyskryminujący w przypadku czerwienicy wtórnej.

Krew obwodowa

Podstawowym objawem naprowadzającym na podejrzenie czerwienicy prawdziwej jest nadkrwistość. W badaniu morfologicznym można stwierdzić:

- zwiększone stężenia hemoglobiny, hematokrytu, liczby i masy erytrocytów
- często zwiększoną liczbę płytek krwi (>400 000/μl u ~60% chorych), często nieprawidłowe wielkości i kształt oraz upośledzoną funkcję płytek
- może wystąpić leukocytoza (>10 000/ μl u ~40% pacjentów), głównie zwiększona liczba neutrofilów, często z towarzyszącą bazofilią

Szpik kostny

U części chorych na czerwieńcę prawdziwą w badaniu histologicznym szpiku stwierdza się objawy nasilonej proliferacji w obrębie układu erytrocytarnego, granulocytarnego i płytkotwórczego oraz śladowe lub niewielkie włóknienie retikulino-owe. W fazie prepolicytemicznej i pełnoobjawowej choroby w badaniu histologicznym szpiku kostnego obecne są liczne megakariocyty, często zmienione morfologicznie (od dużych do gigantycznych). Objawu tego nie spotyka się w przypadkach nadkrwistości wtórnych.

Badania cytogenetyczne

U 10-20% chorych stwierdza się w chwili rozpoznania aberracje chromosomowe, najczęściej trisomie chromosomu 8 lub 9, delecje 20q, 13q i 1p oraz utratę heterozygotyczności ramienia krótkiego chromosomu 9.

Badania molekularne

Mutacja V617F genu JAK2 (aktywująca kinazę tyrozynową) u ~95% chorych lub inna funkcjonalnie podobna mutacja np. genu JAK2 w eksonie 12.

Inne badania laboratoryjne:

- zwolnienie OB;
- zazwyczaj zwiększona aktywność FAG;
- hiperurykemia;
- zmniejszone stężenie żelaza w surowicy;
- zmniejszone stężenie erytropoetyny w surowicy;
- zmniejszone stężenie witaminy B12 w surowicy;
- samoistny niezależny od erytropoetyny (EPO) wzrost kolonii erytroidalnych.

Inne badania pomocnicze

Często nadżerki w górnym odcinku przewodu pokarmowego w badaniu endoskopowym.

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

D47.0 - Guzy histiocytów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie rozpoznania i określenie stadium choroby, co wyznacza następne leczenie. Do badań niezbędnych w rozpoznaniu mastocytozy należy pełne i dokładne badanie internistyczne, a ponadto:

- badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem mikroskopowym, podstawowe badania biochemiczne (+ badanie tryptazy w surowicy), badanie cytologiczne, cytogenetyczne, immunofenotypowe metodą cytometrii przepływową szpiku kostnego, badanie histopatologiczne trepanobiopsatu, badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie c-KIT;
- badania obrazowe: USG jamy brzusznej i w razie potrzeby tomografia komputerowa (KT);
- biopsja skóry i ewentualnie innych narządów podejrzanych o nacieki;
- badanie wydalania histaminy i PGD2 w 24-godzinnej zbiorce moczu;
- w razie obecności eozynofilii we krwi obwodowej — badanie metodą FISH lub RT-PCR w kierunku mutacji FIP1L1-PDGFRalfa.

Podstawą rozpoznania skórnej postaci mastocytozy są objawy skórne oraz ocena histopatologiczna wycinka skóry.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku

Kryteria duże:

- Hiperprolifracja megakariocytowa z atypią megakariocytów* w badaniu szpiku, zwykle współistniejąca z retikulino-owym lub kolaganowym włóknieniem; w przypadku nieobecności włóknienia retikulino-owego zmianom w megakariocytach musi towarzyszyć zwiększenie komórkowości szpiku charakteryzujące się proliferacją granulopozy i często zmniejszeniem odsetka erytropozy.

- Stwierdzenie obecności mutacji JAK2617V>F lub innego markera klonalności (np. MPL-515W>L/K) lub przy braku potwierdzenia klonalności wykluczenie włóknienia szpiku spowodowanego procesem zapalnym albo chorobą nowotworową.
- Wykluczenie PV**, PBSz***, MDS**** i innych nowotworów szpikowych.

Kryteria małe:

- Leukoerytroblastoza we krwi obwodowej.
- Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
- Niedokrwistość.
- Splenomegalia.

*Obecność małych lub dużych megakariocytów z zaburzonym stosunkiem jądrowo/cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, rozdętymi lub nieregularnie połańdowanymi jądrami.

**Poprzez stwierdzenie nieobecności zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości charakterystycznych dla PV w wyniku leczenia substytucyjnego żelazem chorych z obniżonym stężeniem ferrytyny. Wykluczenie PV opiera się na ocenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Badanie masy krążących erytrocytów nie jest konieczne.

***Nieobecność chromosomu Ph lub rearanżacji BCR/ABL.

****Nieobecność dyspranulopoezy i dyserytropoezy w badaniu szpiku.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów dużych i 2 kryteriów małych. Parametry morfologii krwi są niecharakterystyczne. Najczęściej występuje niedokrwistość. U około połowy chorych stwierdza się stwardnienie kości (osteosclerosis).

Minimum postępowania diagnostycznego obejmuje:

- wywiad ze szczególnym uwzględnieniem osłabienia i objawów katabolizmu (utrata masy ciała, stany podgorączkowe, poty nocne);
- badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielkości śledziony, wątroby i węzłów chłonnych;
- badania laboratoryjne:
 - panel podstawowy: morfologia z rozmazem, LDH, badanie w kierunku obecności mutacji genu JAK2, biopsja aspiracyjna szpiku (może być „sucha”) oraz badanie histopatologiczne trepanobiopsatu,
 - panel rozszerzony (w przypadku nieobecności mutacji JAK2): badanie mutacji genu MPL, RTG kości długich.

D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Konieczne jest przeprowadzenie kompletu badań typowych w celu potwierdzenia rozpoznania szpiczaka plazmocytozy. Przeprowadza się elektroforezę białek surowicy z wykonaniem immunofiksacji oraz densytometrii w celu wykrycia, charakterystyki i oceny ilościowej paraprotein - IgG występuje w 66% przypadków, IgA w 20%, IgM w 10%, postaci białonajbardziej stwierdza się w 1% przypadków, postaci z łańcuchami lekkimi - w 1%, średnie stężenie paraproteiny wynosi ok. 15 g/l. Elektroforeza próbki moczu pozwala na wykrycie jedynie małych wartości stężenia białka Bence Jonesa (w zasadzie 1g/24 h).

Rozpoznanie potwierdza stwierdzenie stabilnych wartości stężenia paraprotein oraz innych parametrów chorobowych w trakcie długotrwałych obserwacji. Ilościowej oceny immunoglobulin dokonuje się metodą nefelometryczną; jedynie w 25% przypadków wykazuje ona "immunoparę" niez zaangażowaną w klasie Ig.

Stężenie beta2-mikroglobuliny w surowicy jest prawidłowe (z wyjątkiem przypadków przebiegających z niewydolnością nerek). W badaniu aspiracyjnym szpiku stwierdza się < 10% plazmocytozy, średnio jedynie ok. 5%.

Badanie cytogenetyczne szpiku nie wykazuje odchyleń od normy w ocenie opartej na technikach konwencjonalnych, ale metodą FISH wykrywa się wszystkie nieprawidłowości opisywane w MM i MGUS; del(13), t(4; 14), mutacje ras, rzadziej inaktywacja p16 i p53.

Trepanobiopsja szpiku nie wykazuje cech infiltracji plazmocytozy, jak również osteoklastycznej destrukcji kostnej.

Morfologia krwi obwodowej nie wykazuje niedokrwistości ani cytopenii, z wyjątkiem zmian zależnych od innych stanów patologicznych.

Badania biochemiczne surowicy krwi nie wykazują hiperkalcemii ani innych cech niewydolności nerek.

W badaniach radiologicznych elementów szkieletu brak ewidentnych cech osteolizy lub złamania patologicznego. Osteoporoza może współistnieć z innymi powodów, np. w przebiegu menopauzy u kobiet.

Inne badania obrazowe nie wchodzą w zakres postępowania rutynowego; MRI rdzenia kręgowego, FDG-PET oraz obrazowanie techniką ^{99m}Tc-MIBI nie wykazują zmian patologicznych w przebiegu MGUS.

Kryteria rozpoznania MGUS:

- Paroproteina w stężeniu < 30 g/l.
- Plazmocyty stwierdzone w badaniu cytologicznym szpiku < 10%.
- Brak cech innych chorób limfoproliferacyjnych z linii B-komórkowej.
- Nieobecność uszkodzeń narządowych lub tkankowych zależnych od szpiczaka.

Czynniki ryzyka progresji choroby

W chwili rozpoznania nie istnieją swoiste cechy tej choroby, które identyfikują chorych podatnych na progresję, jednakże jej ryzyko wzrasta, gdy:

- stężenie paraproteiny wynosi > 15 g/l;
- stwierdza się typ paraprotein IgM, w mniejszym stopniu IgA oraz IgG;
- odsetek plazmocytów w cytologicznej ocenie szpiku przekracza 5%;
- stwierdza się krążące komórki plazmatyczne we krwi obwodowej (wykazane metodą immunofluorescencji);
- występują inne potencjalne czynniki ryzyka w trakcie identyfikacji - obecność paraprotein w moczu, angiogeneza szpikowa, immunopareza.

D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Badanie pełnej krwi

Utrzymująca się liczba płytek > 600 * 10⁹/l (może osiągać nawet wartość 5000 * 10⁹/l). Stężenie Hb zazwyczaj w normie; może być zmniejszone, podobnie jak MCV (średnia objętość komórki), w wyniku przewlekłej utraty krwi. Liczba leukocytów zazwyczaj w normie zwiększony zakres rozkładu płytek (PDW). Średnia objętość płytki (MPV) zazwyczaj w normie. Wynik morfologii (licznik automatyczny) może mylić w ciężkich przypadkach, ponieważ płytki olbrzymie mogą być liczone jako erytrocyty.

Rozmaz krwi obwodowej

Nadpłytkowość, zmienny kształt i rozmiar płytek (anizocytoza), płytki olbrzymie i zlepy płytek; fragmenty megakariocytów; może występować bazofilia; nieprawidłowości erytrocytów różnego stopnia: mogą pojawić się niedobarwliwe mikrocyty i zmiany wynikające z hiposplenizmu.

Rozmaz szpiku

Nie jest podstawą rozpoznania może wykazywać zwiększoną liczbę płytek i zlepow, megakariocyty atypowe, w tym mikromegakariocyty i inne zaburzenia dojrzewania.

Trepanobiopsja szpiku

Komórkowość zazwyczaj zwiększona; liczba megakariocytów zwiększona, z tworzeniem zlepow, wielopostaciowością jąder i nietypową ploidią jąder.

Pozostałe elementy:

- Może wystąpić nieprawidłowy rozkład i zaburzenia dojrzewania; włókna retykulinowe w normie lub zwiększona ilość (25%); bez cech włóknienia.
- Badanie cytogenetyczne: wynik nieprawidłowy u 5% chorych; nie ma charakterystycznych zaburzeń; czasem pojawia się 20q- lub 21q-.
- Stężenie kwasu moczowego zwiększone u 25% chorych.

- Pseudohiperkaliemia u 25% chorych.
- Białka ostrej fazy: CRP i fibrynogen oraz OB zazwyczaj w normie.
- Czas krwawienia: zazwyczaj w normie (zwiększony u ok. 20% chorych) - rzadko użyteczny; badanie agregacji płytek nie przyczynia się do ustalenia rozpoznania.

2.1.4. Leczenie (1,2,3,4)

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

Wybór sposobu leczenia zależy od występowania czynników ryzyka u pacjenta.

Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych:

- wiek > 60 lat;
- epizody powikłań zakrzepowych w wywiadzie;
- leukocytoza > 15 000/μl;
- występowanie czynników ryzyka chorób sercowo naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie tytoniu).

Czynniki ryzyka powikłań krwotocznych:

- liczba płytek krwi > 1 500 000/μl;
- nabyta postać choroby von Willebranda.

Chorych o małym ryzyku (nie występuje żaden z ww. czynników) można leczyć upustami krwi (flebotomią); powinni też otrzymywać leczenie przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy lub inny lek w małej dawce).

Chorzy o dużym ryzyku (występuje >1 czynników ryzyka) wymagają, poza upustami krwi, wdrożenia leczenia cytostatycznego i przeciwplatekowego.

1. Upusty krwi

Wykonuje się najczęściej co 2-3 dni, jednorazowo upuszczając 200-500 ml krwi – do uzyskania hematokrytu <45% u mężczyzn i <42% u kobiet. U osób starszych z chorobami układu krążenia upusty wykonuje się rzadziej i mniejsze (100-150 ml). Po upuście należy podać równoważną objętość płynu wieloelektrolitowego lub 0,9% NaCl. Leczenie samymi krwiopustami wiąże się z ryzykiem zakrzepicy (zwłaszcza w naczyniach mózgowych). Upust 500 ml krwi wiąże się z utratą 200 mg żelaza. Substytucję preparatami żelaza należy stosować po wyczerpaniu jego ustrojowych zapasów, z zachowaniem ostrożności, aby nie spowodować wzrostu liczby erytrocytów.

2. Leki cytostatyczne

Należy je rozważyć, gdy chory nie toleruje upustów krwi, dochodzi do zakrzepicy lub pojawia się bądź nasila powiększenie śledziony. Stosuje się:

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

3. Leczenie przeciwplatekowe

Zalecane u wszystkich chorych bez przeciwwskazań i nie przyjmujących anagrelidu (nie łączyć z anagrelidem). Stosuje się:

- kwas acetylosalicylowy (ASA) – przeciwwskazany u chorych z liczbą płytek >1500 000/ μ l, a także w nabytej chorobie von Willebranda;
- u chorych z przeciwwskazaniami do ASA – tiklopidyna lub klopidoogrel.

4. Leczenie hiperurykემii

- nawodnienie ~2l płynów dziennie;
- allopuryinol.

5. Leczenie objawowe

- świąd skóry – cyproheptadyna, paroksetyna, IFN- α ;
- erytromelalgia – nie ma swoistego leczenia. Ulgę przynosi ochłodzenie oraz uniesienie kończyn i unikanie wysokich temperatur oraz intensywnego wysiłku fizycznego. U niektórych chorych pomocne mogą być leki uspokajające oraz blokada farmakologiczna nerwów. W leczeniu stosuje się ASA, indometacynę, propranolol, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, klonazepam.

6. Leczenie powikłań krwotocznych

Powikłania te mogą wystąpić na skutek znacznego zmniejszenia liczby płytek krwi w warunkach cytoredukcji. Stosuje się kwas traneksamowy, należy jednocześnie odstawić leki przeciwplatekcyjne. W nabytym zespole von Willebranda podaje się desmopresynę oraz koncentrat zawierający glikoproteinę osoczną AWF (Szczeklik 2012; Dmoszyńska 2008; Dmoszyńska 2011).

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych

D47.0 - Guzy histiocytoz i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Podstawowy problem stanowi rzadkość występowania chorób z tej grupy, która uniemożliwia wykonywanie badań klinicznych w większych grupach pacjentów. W następstwie trudno jest opracować standardy leczenia mastocytozy, a dostępne dane są ograniczone i oparte na badaniach niewielkich grup pacjentów. Dostępne sposoby leczenia w niewielkim stopniu wpływają na przeżycie pacjentów, a doświadczenia w zakresie przeszczepiania komórek macierzystych są wciąż ograniczone.

Mastocytoza skórna oraz łagodna mastocytoza układowa zwykle wymagają jedynie obserwacji i leczenia objawowego. W leczeniu objawów skórnych oraz ze strony przewodu pokarmowego stosuje się leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, fotochemioterapię PUVA, H2-blokery, inhibitory pompy protonowej, kromoglikan disodowy. W przypadku zmian kostnych podaje się preparaty wapnia, witaminę D3 oraz bisfosfoniany.

Leczenie mastocytozy układowej ma także charakter objawowy i polega głównie na kontroli objawów zależnych od uwalniania mediatorów komórek tucznych. Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku występowania reakcji anafilaktycznych (unikanie czynników degranulujących mastocyty, w tym znieczulenia ogólnego, oraz odpowiednio szybkie leczenie doraźne). W postaciach bardziej zaawansowanych należy wdrożyć leczenie cytoredukcyjne (stosowano arabinozyd cytozyny, doksorubicynę, daunorubicynę i winkrystynę, w monoterapii lub w skojarzeniu). Na obecnym etapie wiedzy zaleca się rozpoczynanie leczenia agresywnych postaci choroby za pomocą IFN-alfa-2b, zwykle w skojarzeniu z kortykosteroidami. Interferon alfa jest często uważany za lek cytoredukcyjny I rzutu w terapii objawowej mastocytozy układowej. W przypadku oporności lub nietolerancji INF-alfa bądź konieczności szybkiego zmniejszenia masy guza w I linii leczenia stosuje się również kladrybinę.

Pozytywne doświadczenia w leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych chorych z obecną mutacją wrażliwą na ich działanie zaowocowały zatwierdzeniem przez FDA imatinibu w dawce 400 mg/d. do leczenia dorosłych chorych na agresywną mastocytozę bez mutacji KITD816V lub z nieznanym stanem mutacji KIT. Większość pacjentów z obecną mutacją onkogeny FIP1L1-PDGFRalfa odpowiada na leczenie imatinibem w dawce 100 mg/d. Wyniki badań imatinibu i nilotinibu wykazują jednak ich niewielką przydatność u większości chorych na mastocytozę (z obecną mutacją KITD816V). W badaniach dasatinibu wykazano pewną skuteczność tej substancji u chorych z obecną mutacją KITD816V, jednak liczba danych jest zbyt mała. Trwają intensywne badania midostaurinu (PCK412), aktywnego wobec mutantów KIT D816Y oraz D826V. Badania 1. i 2. fazy dają nadzieję na przełom w leczeniu mastocytozy, choć na obecnym etapie wiedzy nie można określić docelowej grupy pacjentów, którzy potencjalnie odniosą korzyść z tej terapii. Obiecujące wstępne wyniki w badaniach na zwierzętach uzyskano też, stosując masitinib, inhibitor kinazy tyrozynowej aktywny wobec kinaz KIT, PDGFR i LYN. Istnieją ponadto pojedyncze doniesienia o skuteczności cyklosporyny A w skojarzeniu z metyloprednizolonem, hydroksymocznikiem oraz talidomidem.

Białaczkę mastocytową próbuje się leczyć za pomocą schematów stosowanych w przypadku ostrych białacek mieloblastycznych, jednak odpowiedź na leczenie jest krótkotrwała, a rokowanie nie ulega zmianie. Podejmowano pojedyncze próby ratunkowego allo-BMT u pacjentów szczególnie źle rokujących. Przy znacznej splenomegalii, zwłaszcza z towarzyszącym hipersplenizmem, można wykonać splenektomię.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Celem leczenia PMF jest ustąpienie lub zmniejszenie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wydłużenie okresu przeżycia, którego mediana wynosi około 5 lat. Przeżycie jest jednak zróżnicowane w zależności od występujących niekorzystnych czynników ryzyka.

Do niekorzystnych czynników ryzyka zalicza się:

- wiek powyżej 65 lat;
- stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl;
- liczba krwinek białych powyżej 25 G/l;
- obecność blastów we krwi obwodowej $\geq 1\%$;
- obecność objawów ogólnych.

Stwierdzenie występowania jednego objawu zalicza chorego do grupy pośredniego ryzyka 1 (IPSS INT-1, International Prognostic Scoring System), dwóch objawów — do grupy pośredniego ryzyka 2 (INT-2), powyżej 2 objawów — do grupy wysokiego ryzyka.

Ponieważ nie ma skutecznego leczenia przyczynowego, istnieje zgodność, że u chorych bez objawów choroby i niekorzystnych czynników ryzyka można nie podejmować leczenia i ograniczyć się do ścisłej obserwacji. U chorych z występującymi objawami, zwłaszcza przy obecności innych niekorzystnych czynników ryzyka, należy zawsze rozważyć włączenie leczenia.

- U osób poniżej 65. roku życia, z obecnością przynajmniej 1 czynnika wysokiego ryzyka, należy rozważyć transplantację allogenicznego szpiku, szczególnie gdy chorzy ci posiadają dawcę rodzinnego.
- Syntetyczne androgeny i steroidy pozostają leczeniem z wyboru u chorych z niedokrwistością, po wykluczeniu innych jej przyczyn (np. niedoboru żelaza) oraz małopłytkowością. Prednizon stosuje się początkowo w dawkach 0,5–1 mg/kg mc./d. Danazol stosowany w dawce 600 mg/d. przez okres co najmniej 6 miesięcy przynosi zmniejszenie niedokrwistości u 30–60% chorych (efekt występuje często dopiero po 3 miesiącach leczenia). Leczenie należy prowadzić pod kontrolą funkcji wątroby.
- Zwłaszcza we wczesnych fazach oraz u kobiet w ciąży (lub mogących zajść w ciążę) wskazany jest rIFNa-2b 500 000 do 3 milionów jednostek 3 razy w tygodniu lub pegylowany rIFNa-2a 45 lub 90 μg raz w tygodniu.
- Leczenie cytoredukcyjne należy podejmować w hiperproliferacyjnych postaciach zwłóknienia szpiku i rozważać przy znacznej organomegalii. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik w początkowych 0,5–1,5 g/d., pod kontrolą morfologii. Lekiem skutecznym jest także melfalan w niskich dawkach.
- Leczenie substytucyjne należy każdorazowo rozważać przy ciężkich objawach niedokrwistości i obecności skazy krwotocznej, zwłaszcza przy liczbie płytek poniżej 20 G/l.
- U chorych z objawowym, opornym na leczenie powiększeniem śledziony, zawałem śledziony, ciężkimi objawami ogólnymi, niekontrolowaną hemolizą, niedokrwistością zależną od transfuzji, oporną na leczenie małopłytkowością można rozważyć splenektomię, choć zabieg ten jest obciążony wysokim ryzykiem powikłań. W przygotowaniu do zabiegu należy dążyć do maksymalnej cytoredukcji i stosować profilaktycznie leczenie przeciwzakrzepowe. Podobny efekt można osiągnąć, stosując napromienienie śledziony. Do tego typu terapii powinni być kwalifikowani chorzy niebędący kandydatami do leczenia chirurgicznego oraz chorzy z koniecznością paliatywnego leczenia bólu.
- Włączenie anagrelidu można rozważyć u pacjentów, u których jedynym objawem choroby jest nadpłytkowość powyżej 450 G/l.
- W przypadku objawowych ognisk hematopoezy pozaszpikowej umiejscowionych poza wątrobą i śledzioną dobre efekty uzyskuje się dzięki napromienianiu (0,1–1 Gy w 5–10 frakcjach).

Leczenie niestandardowe:

- talidomid w dawce nie wyższej niż 50 mg/d., z niskimi dawkami prednizonu jest obecnie zalecany u chorych z cytopeniami opornymi na leczenie androgenami i steroidami kory nadnerczy;
- efekt poprawy stężenia hemoglobiny można osiągnąć, stosując leki stymulujące eryropoezę (erytropoetyna w dawce 30 000 j.m. 1 raz w tygodniu lub darbopoetyna 5 mg co 3 tygodnie), zwłaszcza u chorych ze względnie niskim jej stężeniem w surowicy (< 125 mj./ml).

D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Nie ma potrzeby leczenia, zakłada się długotrwałą obserwację chorych z monitorowaniem parametrów laboratoryjnych oraz objawów klinicznych niezbędnych do uchwycenia ewentualnej progresji.

Kliniczne i laboratoryjne badania kontrolne (morfologia, PV, parametry nerkowe, stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy, poziom immunoglobulin w surowicy, ocena stężenia paraprotein w surowicy i moczu) przeprowadza się początkowo co 3 mies., następnie co 6 mies., a później raz na rok.

W przypadkach wątpliwości dotyczących rozpoznania (np. starsza chora ze stężeniem paraproteiny < 30 g/l i osteoporozą) kolejną ocenę przeprowadza się po ok. 3-6 mies.; z reguły pozwala to na różnicowanie pomiędzy MGUS a szpiczakiem.

Należy uprzedzać chorych o konieczności wcześniejszego niż zaplanowane badania klinicznego w wypadku pojawienia się niejasnych objawów chorobowych.

D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Celem jest zmniejszenie ryzyka oraz występowania powikłań zakrzepowych i krwotocznych poprzez normalizację liczby płytek (< $400 \cdot 10^9/l$); należy wyważyć ryzyko powikłań względem potencjalnego ryzyka wczesnych i późnych powikłań stosowanej terapii (np. kwas acetylosalicylowy) oraz leczenia cytotoksycznego.

Chorego należy nakłonić do zmiany stylu życia (zaprzestanie palenia, ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie nadwagi), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakrzepów i miażdżycy naczyń. Należy unikać stosowania NLPZ i standardowych dawek kwasu acetylosalicylowego.

Chorzy o małym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych

Częstość występowania zakrzepów zaledwie < 2:100 chorych na rok, a krwotoków ok. 1:100 chorych na rok; ryzyko nie zwiększa się w ciąży i podczas zabiegów chirurgicznych.

Obserwacja i ewentualnie podawanie kwasu acetylosalicylowego 75 mg/24h (jeśli nie ma przeciwwskazań) bez leczenia cytotoksycznego.

Chorzy o średnim ryzyku

Leczenie cyto redukcyjne: należy stosować u chorych ze znaczną nadpłytkowością (> $1500 \cdot 10^9/l$), u których występuje zwiększone ryzyko zakrzepów.

Pozostali chorzy w tej grupie: mogą być leczeni małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (jeśli nie ma przeciwwskazań) i obserwowani.

Palacze: powinni być zachęceni do zaprzestania palenia, a osoby otyłe do redukcji masy ciała w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepów.

Chorzy o dużym ryzyku

Kontrola liczby płytek: przez stosowanie hydroksymocznika zmniejsza się ryzyko zakrzepów w tej grupie chorych.

Hydroksymocznik: jest lekiem z wyboru dla chorych > 60 rż. (0,5-1,5g/24 h dawka podtrzymująca, po uprzedniej większej dawce wstępnej mającej zmniejszyć liczbę płytek do < $400 \cdot 10^9/l$); stosowany u chorych z objawami klinicznymi, < 60 rż., nietolerujących anagrelidu i interferonu alfa w celu uzyskania normalizacji liczby płytek; działania uboczne: mielosupresja, owrzodzenia jamy ustnej, wysypka; przeciwwskazany w ciąży i podczas karmienia piersią.

Anagrelid (2-2,5 mg/24 h) jest lekiem preferowanym u chorych < 60 rż. (zwłaszcza u osób w wieku rozrodczym); wpływa na dojrzewanie megakariocytów; działania uboczne: bóle głowy, kołatania serca, zatrzymanie płynów; przeciwwskazany w ciąży i u chorych z zastoinową niewydolnością serca lub rozpoznaną chorobą serca.

Interferon alfa (3-5 Mj.m 3-5 x/tydz.): pozwala na kontrolowanie liczby płytek w PT u młodszych chorych nietolerujących leczenia anagrelidem; nie powoduje ryzyka wystąpienia wtórnej AMLI rzadko stosowany z uwagi na niewygodne dawkowanie (iniekcje podskórne) i częste objawy nietolerancji.

Terapia radioaktywnym ^{32}P (2,3 mCi/m² i.v., dawkę można powtórzyć po 3-6 mies.): może być dobrym sposobem leczenia u starszych chorych (> 75 rż.) lub u osób, u których nie udaje się stosować regularnej terapii hydroksymocznikiem; działania uboczne: mielosupresja, odległe ryzyko wystąpienia wtórnej AML.

Kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/24h polecany u chorych po przebytych incydencie zakrzepowym nasila ryzyko krwotoku (najbezpieczniej jest, gdy liczba płytek wynosi < 1000*10⁹/l) i przynosi szybką ulgę przy erytromialgii (w ciągu 2-3 dni); należy szczególnie ostrożnie stosować u chorych po przebytych krwotoku lub owrzodzeniu przewodu pokarmowego; może istnieć potrzeba stosowania inhibitorów receptora H2 lub inhibitorów pompy protonowej; zwiększanie dawki kwasu acetylosalicylowego w znaczący sposób zwiększa ryzyko krwotoku. U chorych nietolerujących kwasu acetylosalicylowego lekiem zamiennym jest dipirydamol.

2.1.5. Rokowanie (1,2,3,4)

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

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 zwiłknienie szpiku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przeżyta zakrzepica. (Szczeklik 2012; Dmoszyńska 2011).

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych

D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Ponad 50% chorych umiera z przyczyn niezależnych od choroby w trakcie ok. 25-letniego okresu obserwacji. 1% przypadków wykazuje progresję do szpiczaka, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy lub innych chorób limfoproliferacyjnych. Około 10% chorych wykazuje progresję w okresie 8 lat od rozpoznania, 26% po 25 latach. 5% nie wykazuje progresji; może jednak zwiększyć się stężenie paraproteiny.

D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Choroba ma zazwyczaj przebieg łagodny i oczekiwany czas przeżycia jest zbliżony do normy populacyjnej. Ryzyko zagrażających życiu powikłań lub transformacji w białaczkę jest bardzo małe; jednak ryzyko przejścia w AML (białaczka szpikowa ostra) zwiększa się po zastosowaniu leczenia cytotoksycznego, które powinno się stosować z dużą ostrożnością. Potrzeba leczenia powinna być określona indywidualnie, po rozważeniu ryzyka leczenia w powiązaniu z ryzykiem powikłań zakrzepowych (np. palenie papierosów, wywiad rodzinny), wartości morfologii, śmiertelności i wieku chorego. Ryzyko wystąpienia AML wynosi 5-10%, a ryzyko przejścia w mielofibrozę ok. 5%.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

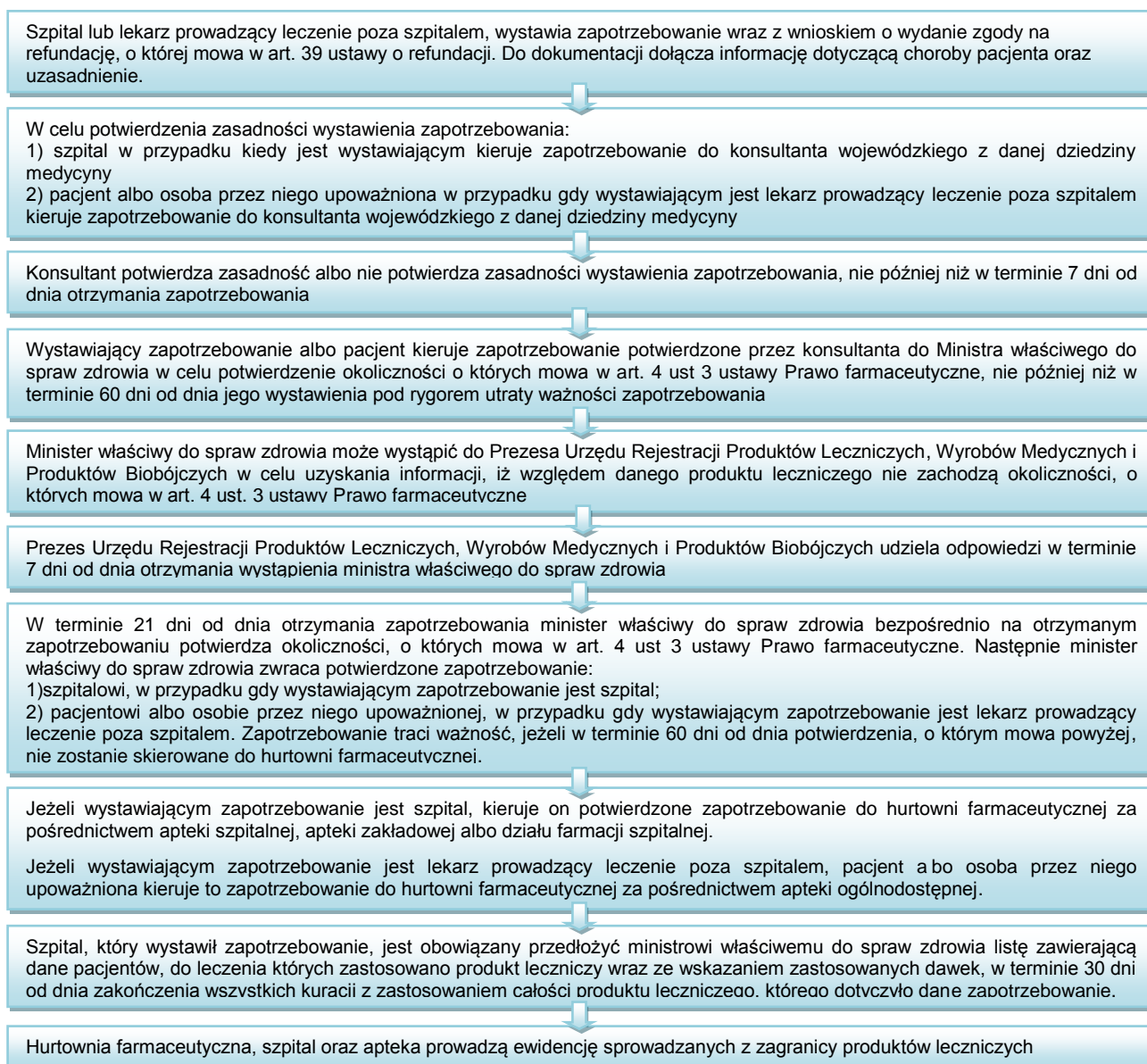
Zasady realizacji świadczenia – określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia.

Podstawą prawną ww. Rozporządzenia jest art. 4 ust. 7. pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku Nr 45 poz.271 z późn. zm.).

Rozporządzenie określa sposób i tryb sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, określając:

- wzór zapotrzebowania wraz z wnioskiem o wydanie zgody na refundację, o której mowa w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 95);
- sposób potwierdzania przez ministra właściwego do spraw zdrowia okoliczności, o których mowa w art. 4 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”;
- sposób prowadzenia przez hurtownie, apteki i szpitale ewidencji sprowadzanych produktów leczniczych;
- zakres informacji przekazywanych przez hurtownię farmaceutyczną ministrowi właściwemu do spraw zdrowia.

Poniżej przedstawiono schemat realizacji świadczenia – import docelowy:



Źródło: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_sprawzag_22032012.pdf (data dostępu 14.03 2013 r.)

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

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

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 1. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Liczba nowych zachorowań na nadpłytkowość samoistną w Polsce może wynosić 500 – 600, a do leczenia anagrelidem kwalifikowało by się 300 – 400 osób. Do leczenia nadpłytkowości w czerwienicy prawdziwej czy innych schorzeniach mieloproliferacyjnych, kwalifikować się będzie nie więcej niż 100 osób w Polsce i to przez krótki okres czasu.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencja

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne (5,6)

Poniższe dane przygotowano w oparciu o bazę danych MedicinesComplete oraz ChPL.

Xagrid, Thromboreductin (Anagrelid)

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe

Kod ATC: L01 XX35

Substancja chemiczna: Anagrelid

Postać farmaceutyczna: 0,5 mg kapsułki twarde. Nieprzezroczysta biała kapsułka twarda z nadrukowanym symbolem „S 063”.

Dawkowanie:

Leczenie anagrelidem powinien rozpocząć klinicysta z odpowiednim doświadczeniem w zakresie postępowania z nadpłytkowością samoistną (NS).

Zalecana dawka początkowa anagrelidu wynosi 1 mg/dobę, podawany doustnie w dwóch podzielonych dawkach (0,5 mg/dawkę).

Dawkę początkową należy utrzymać przez co najmniej jeden tydzień. Po tygodniu dawkę można dostosować indywidualnie do pacjenta tak, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę wymaganą do zmniejszenia i(lub) utrzymania liczby płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/l$, najlepiej w zakresie od $150 \times 10^9/l$ do $400 \times 10^9/l$. Tempo zwiększania dawki nie może być większe niż 0,5 mg na dobę w ciągu jednego tygodnia, a zalecana maksymalna dawka jednorazowa nie powinna przekraczać 2,5 mg. W trakcie prac klinicznych stosowano dawki 10 mg/dobę.

Skuteczność leczenia anagrelidem musi być regularnie monitorowana. Jeśli dawka początkowa jest większa niż 1 mg/dobę, należy oznaczać liczbę płytek krwi co dwa dni w trakcie pierwszego tygodnia leczenia, a następnie co najmniej raz w tygodniu, aż do osiągnięcia stałej dawki podtrzymującej. Zwykle zmniejszenie liczby płytek krwi obserwuje się w ciągu od 14 do 21 dni od rozpoczęcia leczenia, a u większości pacjentów właściwa odpowiedź terapeutyczna następuje i zostaje utrzymana podczas stosowania dawki od 1 do 3 mg/dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Obserwowana różnica w farmakokinetyce pomiędzy osobami w podeszłym wieku a młodymi pacjentami cierpiącymi na NS nie daje podstaw do stosowania innego dawkowania początkowego lub innych etapów dostosowania dawki do indywidualnego, zoptymalizowanego programu dawkowania anagrelidu.

Okolo 50% pacjentów leczonych anagrelidem w trakcie klinicznych prac badawczo-rozwojowych stanowiły osoby powyżej 60 lat, jednak nie były konieczne u tych pacjentów żadne zmiany wielkości dawki związane z wiekiem. Jak jednak można było się spodziewać, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (głównie związanych z sercem) była w tej grupie wiekowej pacjentów dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u tej grupy pacjentów. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u tej grupy pacjentów. Jednakże z uwagi na fakt, że metabolizm wątrobowy stanowi główną drogę eliminacji leku z organizmu, można się spodziewać, że czynność wątroby będzie wpływać na ten proces. Z tego względu zaleca się niestosowanie leczenia anagrelidem u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu u tej grupy pacjentów.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.1997 (FDA)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 16.11.2004; Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.11.2009

Mechanizm działania i wskazanie:

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.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP).

Anagrelid jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Xagrid jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Thromboreductin – nie odnaleziono ChPL

2.3.1.3. Wskazania oceniane

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

- D47.0 - Guzy histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze
 - Guz komórek tucznych BNO
 - Mastocytoma BNO
 - Nie obejmuje: mastocytoza (skórna) (Q82.2)
- D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku
 - Mielofibroza (z metaplastją szpikową)
 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, nie określona
 - Mieloskleroza (megakariocytowa) z metaplastją szpikową
- 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
 - Choroba układu wytwórczego tkanki limfatycznej BNO.

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.

Tabela 2. Wskazania w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	W czerwienicy prawdziwej anagrelid można zastosować jedynie gdy nadpłytkowość w tej chorobie jest oporna na leczenie cytotatyczne. W nadpłytkowości samoistnej wówczas kiedy leczenie cytotatykiem jest nieskuteczne można zastosować anagrelid.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Brak dotychczasowego postępowania administracyjnego w Polsce.

2.3.2. Komparatory

Hydroksymocznik (hydroksykarbamid, HU), interferon.

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 3. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Technologia jest opisana w programie lekowym z 28 sierpnia br. na stronie Ministerstwa Zdrowia.

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 4. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Obecnie są prowadzone badania kliniczne nad inhibitorami mutacji JAK2 częściej w nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej, ale co będzie czas pokaże.

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 5. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Najtańsze leczenie stosowane od początku diagnozy nadpłytkowości i czerwienicy to leczenie hydroksymocznikiem, niekiedy bisulfatem. Anagrelid stosowany jest w drugiej linii, przy nieskuteczności ww. cytotatyków.

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 6. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Najskuteczniejsza jest, jak sądzę, obecna technologia stosowana w Polsce i opisana w rozdziale „nowotwory mieloproliferacyjne” A.Hellman, M.Bieniaszewska, W.Prajzner w „Onkologia w praktyce klinicznej” Tom II M.Krzakowski WW.Jędrzejczak, JR.Kowalczyk wyd. Polska Unia Onkologii 2012 (technologia opisana w rozdziale 2.1.4)

2.3.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Tabela 7. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Najskuteczniejsza jest, jak sądzę, obecna technologia stosowana w Polsce i opisana w rozdziale „nowotwory mieloproliferacyjne” A.Hellman, M.Bieniaszewska, W.Prajzner w „Onkologia w praktyce klinicznej” Tom II M.Krzakowski WW.Jędrzejczak, JR.Kowalczyk wyd. Polska Unia Onkologii 2012 (technologia opisana w rozdziale 2.1.4)

2.3.2.6. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Agencja nie podejmowała wcześniej oceny interwencji związanej merytorycznie z dokonywaną oceną.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 7.10.2013 r.)

3. Opinie ekspertów

Tabela 8. Opinie polskich ekspertów i własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski	Anagrelid jest drogim lekiem i nie sądzę, że pacjentów będzie stać na finansowanie zakupu.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne(7,8,9,10,11,12)

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania anagrelidu w terapii analizowanych wskazań. Jest on wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Nie należy go stosować u kobiet w ciąży. W przypadku długotrwałej terapii zaleca się przeprowadzanie dodatkowych okresowych (co 3 lata) badań, w kierunku wykrycia mielofibrozy.

Tabela 9. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia anagrelidem stosowanego w przedmiotowych wskazaniach

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
<p>McMullin 2005 Wytyczne diagnostyki, rozpoznania oraz leczenia czerwienicy/erytrocytozy opracowane przez General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology</p>	<p>Anagrelid jest zalecany obok hydroksymocznika jako druga linia leczenia cytoredukcyjnego w czerwienicy prawdziwej u pacjentów w wieku <40 lat. Zalecanym leczeniem pierwszej linii jest interferon.</p> <p>Anagrelid jest zalecany obok hydroksymocznika jako druga linia leczenia cytoredukcyjnego w czerwienicy prawdziwej u pacjentów w wieku 40 -75 lat. Zalecanym leczeniem pierwszej linii jest interferon.</p> <p>Ze względu na brak wystarczających dowodów anagrelid nie jest zalecany w leczeniu pacjentek w ciąży.</p>
<p>NICOLAIDES 2005 Wytyczne rozpoznawania i leczenia pacjentów z trombofilią i zakrzepami żylnymi opracowane przez European Genetics Foundation</p>	<p>Anagrelid jest zalecany jako jedna z opcji (obok hydroksymocznika i interferonu), w leczeniu zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu czerwienicy prawdziwej.</p>
<p>Matthews 2008 Wytyczne leczenia złośliwej trombocytozy Ph- opracowane przez Hematology Disease Site Group</p>	<p>W przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazani do zastosowania hydroksymocznika (HU), można zastosować jako leczenie cytoredukcyjne anagrelid lub interferon. Istnieją dowody wskazujące na wyższą skuteczność HU w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej.</p>
<p>Harrison 2010 Wytyczne diagnostyki i leczenia dorosłych oraz dzieci z trombocytoza opracowane przez British Committee for Standards in Haematology</p>	<p><u>Leczenie nadpłytkowości samoistnej</u></p> <p>Anagrelid z kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest zalecany jako druga linia terapii pacjentów z nadpłytkowością samoistną (poziom rekomendacji Ib , ocena A).</p> <p>W związku z ryzykiem występowania u pacjentów leczonych anagrelidem mielofibrozy, zalecane jest regularne (co 3 lata) badanie szpiku (poziom rekomendacji Ib , ocena A).</p> <p>W przypadku pacjentów leczonych anagrelidem u których wystąpiła mielofibroza, zalecana jest zmiana leczenia na inną substancję (poziom rekomendacji Ib , ocena A).</p> <p>Ze względu na brak wystarczających dowodów oraz wielkość cząsteczki (pozwalającej na przekroczenie łożyska) anagrelid nie jest zalecany w leczeniu pacjentek w ciąży.</p>
<p>Barbui 2011 Wytyczne leczenia klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych Ph- opracowane przez European</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii nadpłytkowości samoistnej</u></p> <p>Skuteczność anagrelidu i kwasu acetylosalicylowego porównano w ramach badania randomizowanego z hydroksymocznikiem i ASA. W pierwszej grupie (HU + ASA) wystąpił w porównaniu do grupy leczonych Anagrelidem+ASA, znaczący spadek występowania złożonego punktu końcowego: poważne krwawienia lub zgon z powodów zakrzepowych lub krwotocznych oraz drugorzędowego punktu końcowego: zakrzepicy tętniczej. Szacowane ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie przyjmującej anagrelid wyniosło 16% (95% CI:12-21), natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik - 11% procent (95% CI: 7-14)</p>

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
LeukemiaNet	Anagrelid jest zalecany jako druga linia leczenia u pacjentów z nadpłytkowością samoistną po niepowodzeniu leczenia hydrokymocznikiem ze względu na mniejsze ryzyko (w porównaniu do HU) transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową.
Reilly 2012 Wytyczne diagnostyki i leczenia mielofibrozy przygotowane przez British Committee for Standards In Haematology	Anagrelid powinien być stosowany u pacjentów z mielofibrozą w trakcie leczenia mielosupresyjnego, przy zachowaniu szczególnych środków ostrożności (poziom rekomendacji 2, ocena B)

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych (13,14,15,16)

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

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: Anagrelide.

Data ostatniego wyszukiwania: 09. wrzesień 2013 r.

Rekomendacja refundacyjna 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 >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. 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.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce (35)

Aktualnie substancja czynna Anagrelid, produkt leczniczy Xagrid, jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający Anagrelid jest finansowany w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”. Cena hurtowa brutto wynosi 1577,53 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg.

Dotychczas (dane dotyczą roku 2012 i 2013) w ramach finansowania chemioterapii niestandardowej NFZ procedował w sprawie anagrelid w liczbie jak poniżej.

Tabela 10. Środki przeznaczone na finansowanie anagrelidu w ramach chemioterapii niestandardowej

rok	wskazanie	Nazwa substancji czynnej	Postać	Liczba unikalnych peseli	Liczba wniosków	Liczba zgód na sprowadzenie	Wartość zgód wydanych na refundację (PLN)
2012	ICD 10: D.45	Anagrelid	0,5 mg kapsułki twarde.	10	37	35	300 465,77
	ICD 10: D.47			5	19	18	146 809,98
2013 (sty-lip)	ICD 10: D.45			12	26	26	223 539,25
	ICD 10: D.47			10	20	20	145 729,63

Oszacowania własne wydatków w przypadku dalszego finansowania leku anagrelid we wskazaniach innych niż nadpłytkowość samoistna (program B.16): wskazana przez eksperta klinicznego roczna populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia anagrelidem w takich wskazaniach wynosi ok. 100 chorych; przy założeniu średniej dawki w trakcie leczenia podtrzymującego na poziomie 1,5-2 mg/dzień oraz ceny za opakowanie (100 tab. x 0,5 mg) na poziomie 1577,53 PLN, wydatki NFZ mogą rocznie wynosić:

- 1,73 mln PLN (100 chorych; 1,5 mg/dzień);
- 2,30 mln PLN (100 chorych; 2 mg/dzień).

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Brak jest oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w poszczególnych krajach UE.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Raport oparto o skrócony protokół przeprowadzania analizy klinicznej.

Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz danych (PubMed, Embase, Cochrane Library) na dzień 28 sierpnia 2013 r. oraz przeszukano bazy badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Current Controlled Trials) na dzień 10 września 2013 r.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 15 badań obserwacyjnych oraz 2 badania randomizowane dotyczących terapii chorób zakwalifikowanych do ICD 10: D45 z rozszerzeniami oraz D47 z rozszerzeniami za pomocą anagrelidu.

W dniu 10. września 2013 r. przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako zapytanie wykorzystano „Anagrelide”. Łącznie odnaleziono 18 rekordów dotyczących badań nad Anagrelide, z czego 12 odnosiło się do stosowania leku w analizowanych wskazaniach. Trzy badania były ukończone, wyniki zostały opublikowane w przypadku jednego:

NCT00413634 – „A Phase II, Open-label, Multicentre, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Safety Study of Anagrelide Hydrochloride in Young (18-50 Years) and Elderly (≥ 65 Years) Patients With Essential Thrombocythaemia”, ocena farmakokinetyki anagrelidu u chorych na nadpłytkowość samoistną w zależności od wieku pacjenta (18-50 vs <65), wyniki omówione w publikacji Besses 2012.

Choć dołożono starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia warunków przeglądu systematycznego.

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Badania randomizowane (17,18).

Tabela 11. Włączone badania randomizowane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Harrison 2005 MRC UK, Leukemia Research Fund	Wieloośrodkowe, międzynarodowe otwarte badanie randomizowane w układzie równoległym	Anagrelid (od 0,5 mg 2x dziennie*) + kwas acetylosalicylowy (75 mg) vs. Hydroksymocznik (od 0,5-1,0 g dziennie*) + kwas acetylosalicylowy (75 mg)	Pacjenci z nadpłytkowością samoistną i podwyższonym ryzykiem incydentów naczyniowych, ANA+ASA – 405 pacjentów HU+ASA – 404 pacjentów	<u>Pierwszorzędowy złożony:</u> Czas od randomizacji do zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku <u>Drugorzędowe:</u> czas do pierwszego tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub pierwszego poważnego krwotoku; czas do zgonu; częstość transformacji do mielofibrozy, ostrej białaczki szpikowej, mielodysplazji i czerwonicy prawdziwej bezpieczeństwo stosowania

Gisslinger 2013	Wieloośrodkowe, międzynarodowe otwarte badanie randomizowane w układzie równoległym Badanie z hipotezą badawczą non-inferiority	Anagrelid (od 0,5 mg 2x dziennie**) vs. Hydroksymocznik (od 1500 mg dziennie**)	Dorośli pacjenci z nadpłytkowością samoistną zdiagnozowaną wg kryteriów WHO ANA – 122 pacjentów HU – 137 pacjentów	Poważna zakrzepica tętnicza: udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, obwodowa choroba tętnicza, inna zakrzepica tętnicza Poważna zakrzepica żylna: zakrzepica biodrowo-udowa, zatorowość płucna, zakrzepica żył trzewnych, inne poważne incydenty żyłne Lżejsze incydenty tętnicze: przemijające napady niedokrwienne, dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, napady uogólnione, erytromegalia, objawy oczne, inne zaburzenia obwodowego mikrokrążenia tętniczego, pozostałe lżejsze incydenty tętnicze (np. szumy, zawroty głowy) Lżejsze incydenty żyłne: powierzchowne zakrzepowe zapalenie żył, inne lżejsze incydenty żyłne Poważne przypadki krwawień: spadek poziomu hemoglobiny >1 g/dl lub wymóg transfuzji erytrocytów Lżejsze przypadki krwawień: brak wymogu transfuzji erytrocytów i spadek poziomu hemoglobiny <1 g/dl
<p>* -dawkowanie było dostosowywane w celu utrzymania liczby płytek poniżej poziomu 400 000/cm³ ** - dawkowanie było dostosowywane w celu utrzymania liczby płytek do na poziomie normalnym (≤450 × 10⁹/l) lub zbliżonym do normalnego (>450 × 10⁹/l do 600 × 10⁹/l)</p>				

Harrison 2005 (17)

W międzynarodowym (Wielka Brytania, Kanada, Australia), wieloośrodkowym, otwartym i randomizowanym badaniu o akronimie MRC PT1 trwającym od 20 sierpnia 1997 do 15 sierpnia 2002 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).

Pacjentów klasyfikowano do wysokiego ryzyka, gdy spełniali następujące kryteria: wiek co najmniej 60 lat; obecna lub wcześniejsza wartość liczby płytek przekraczająca 1 milion na cm³; historia niedokrwienia, zakrzepicy lub zatoru; krwotok z powodu nadpłytkowości samoistnej, nadciśnienie wymagające terapii oraz cukrzyca wymagająca podawania leków hipoglikemicznych.

Do badania zaklasyfikowano 815 pacjentów z czego randomizacji poddano 809 pacjentów. Powodem wykluczenia sześciu pacjentów była zła diagnoza. Z grupy randomizowanych pacjentów, 404 zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej niską dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA) i hydroksymocznik, a 405 do grupy przyjmującej niską dawkę ASA i anagrelid. Mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy (zakres: 12-72 miesiące). Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu, utracono tylko 6, z czego u 4 powodem była emigracja.

Pacjenci przydzieleni do grupy hydroksymocznika rozpoczęli terapię od dawki w zakresie 0,5-1,0 g dziennie, a pacjenci w grupie anagrelidu od dawki 0,5 mg dwa razy dziennie. Dawkowanie było dostosowywane w celu utrzymania liczby płytek poniżej poziomu 400 000/μl. Terapię uznano za nieskuteczną, gdy pomimo trzymiesięcznej terapii, poziom płytek był wyższy niż 600 000/μl. Pacjenci u których terapia okazała się nieskuteczna byli wykluczani z badania. Wszyscy pacjenci przyjmowali ASA w dawce 75 mg/dzień (100 mg w Australii). W przypadku, gdy stosowanie ASA było przeciwwskazane, pacjentom podawano alternatywne leki: dipirydamol (13 pacjentów) i kłopidogrel (4 pacjentów).

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był definiowany jako aktuarialne ryzyko zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: 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.

Kontrola liczby płytek była zbliżona w obu grupach po 9 miesiącach od rozpoczęcia badania. W 3 i 6 miesiącu, w grupie przyjmującej anagrelid, liczba płytek była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy przyjmującej hydroksymocznik (p<0,001 dla obu punktów). Różnica pozostała istotna statystycznie, kiedy analizę ograniczono do pacjentów u których nadpłytkowość samoistną (PT) zdiagnozowano w momencie włączenia do badania, wskazując że nie ma potrzeby zmiany terapii u wcześniej zdiagnozowanych pacjentów z hydroksymocznika na anagrelid. Po trzech

miesiącach od rozpoczęcia badania, mediana liczby białych komórek krwi w grupie przyjmującej hydroksymocznik była istotna statystycznie i trwale niższa od tej w grupie przyjmującej anagrelid ($p < 0,001$).

W porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących hydroksymocznik, w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego. (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. Dokonano również analizy częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w podgrupach: pacjenci nowozdiagnozowani vs. pacjenci z wcześniejszą diagnozą; wcześniejsza terapia cytoredukcyjna vs. brak wcześniejszej terapii cytoredukcyjnej; wcześniejsza terapia hydroksymocznikiem vs. brak wcześniejszej terapii hydroksymocznikiem. Nie stwierdzono dowodów heterogeniczności wyników terapii w żadnej z analizowanych podgrup.

Analiza predefiniowanych, drugorzędowych, naczyniowych punktów końcowych wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami. W grupie przyjmującej anagrelid stwierdzono ponad dwukrotnie częstsze występowanie zakrzepicy tętniczej w porównaniu do grupy przyjmującej hydroksymocznik (OR=2,16; 95% CI: 1,27-3,69; $p=0,004$). Jednocześnie, w grupie przyjmującej anagrelid, zaobserwowano istotnie większą ilość przemijających napadów niedokrwienych w porównaniu do grupy przyjmującej hydroksymocznik (14 vs. 1; OR=5,72; 95% CI: 2,08-15,73; $p < 0,001$). Częstości występowania zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej i udaru zakrzepowego były wyższe w grupie przyjmującej anagrelid, jednak nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 12. Wyniki (Harrison 2005)

Punkty końcowe	Hydroksymocznik + kwas acetylosalicylowy (n=404)	Anagrelid + kwas acetylosalicylowy (n=405)	OR (95% CI)	P
Liczba pacjentów				
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
tętnicza lub żylna zakrzepica, poważny krwotok lub zgon z powodu zakrzepicy lub krwotoku	36	55	1,57 (1,04-2,37)	0,03
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zakrzepica tętnicza	17	37	2,16 (1,27-3,69)	0,004
zawał mięśnia sercowego	7	13	1,84 (0,76-4,41)	NS
niestabilna dławica piersiowa	2	4	1,94 (0,39-9,63)	NS
udar zakrzepowy	7	9	1,30 (0,49-3,47)	NS
przemijające napady niedokrwienne	1	14	5,72 (2,08-15,73)	<0,001
Inne*	2	0		-
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	14	3	0,27 (0,11-0,71)	0,006
zakrzepica żył głębokich	9	1	0,20 (0,06-0,71)	0,009
zatorowość płucna	5	2	0,43 (0,01-1,87)	NS
zakrzepica żyły wątrobowej	1	0		-
Poważny krwotok	8	22	2,61 (1,27-5,33)	0,008
krwawienie do przewodu pokarmowego	3	13	3,54 (1,33-9,44)	0,01
krwawienie śródczaszkowe	4	1	0,30 (0,05-1,75)	NS
krwawienie z nosa	1	4	3,34 (0,58-19,25)	NS
inne krwawienie**	0	4		-
Zgon	27	31	1,15 (0,69-1,93)	NS
z powodu zakrzepu***	9	11	1,23 (0,51-2,94)	NS
z powodu krwotoku	4	4	1,01 (0,25-4,02)	NS
z przyczyn hematologicznych (transformacja)	4	3	0,77 (0,18-3,39)	NS
inna przyczyna	12	14	1,17 (0,54-2,53)	NS

Transformacja hematologiczna				
Mielofibroza	5	16	2,92 (1,24-6,86)	0,01
Miesiące po przystąpieniu do badania – mediana (zakres)	30 (7-54)	28 (10-52)		
Miesiące po diagnozie – mediana (zakres) [#]	34 (27-104)	45 (12-182)		
Ostra białaczka szpikowa lub mielodysplazja	6	4	0,67 (0,20-2,33)	NS
Miesiące po przystąpieniu do badania – mediana (zakres)	26 (7-46)	43 (8-55)		
Miesiące po diagnozie – mediana (zakres) ^{***}	36 (26-58)	83 (9-150)		
Czerwieńca prawdziwa	1	1	1,00 (0,06-1,60)	NS
* - włączając zator tętnicy kończyn górnych i dolnych ** - włączając krwotok zaotrzewnowy, w osierdziu, w drogach moczowych, w drogach rodnych *** - włączając trzech pacjentów, którzy zmarli nagle, przypuszczalnie z powodów sercowych (1 w grupie hydroksymocznika, 2 w grupie anagrelidu) # - nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w czasie trwania choroby przed transformacją (test Wilcoxon rank-sum)				

Gisslinger 2013 (18)

W badaniu trwającym od października 2002 do stycznia 2006, wzięło udział 259 pacjentów zdiagnozowanych w oparciu o kryteria WHO-ET – spośród nich, 122 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 137 hydroksymocznik. Mediana czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia terapii wyniosła 25 dni (zakres 0-3137). Pięciu pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu przed rozpoczęciem terapii, a jeden pacjent został wykluczony po stwierdzeniu translokacji BCR-ABL. 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 ($p=0,08$).

Podczas okresu obserwacji, dodatkowo 66 pacjentów przerwało terapię. Spośród nich, 16 z grupy przyjmującej anagrelid zaczęło przyjmować hydroksymocznik, a 10 pacjentów z grupy przyjmującej hydroksymocznik zaczęło przyjmować anagrelid. Dodatkowo 36 pacjentów (16 w grupie anagrelidu i 20 w grupie hydroksymocznika) przerwało terapię z innych przyczyn (np. żądanie pacjenta, chęć zajścia w ciążę, zmiana adresu lub utrata z badania). Przyczyny rezygnacji z badania u dalszych 27 pacjentów były związane z efektami niepożądanymi (9 w grupie anagrelidu vs. 10 w grupie hydroksymocznika) lub zgonem (3 w grupie anagrelidu vs. 5 w grupie hydroksymocznika). Brak efektywności był przyczyną przerwania badania u 5 pacjentów w grupie anagrelidu i u 2 pacjentów w grupie hydroksymocznika.

Hipoteza non-inferiority dla anagrelidu w stosunku do hydroksymocznika była oceniana w oparciu o kryteria: liczba płytek krwi, poziom hemoglobiny, liczba leukocytów i występowanie incydentów związanych z trombocytemią samoistną (PT) w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.

Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi lekami w odniesieniu do obniżania poziomu płytek podczas wszystkich, trzech stopni oceny. Mediana poziomu hemoglobiny obniżyła się nieznacznie w obu grupach. Mimo to, efekt ten był bardziej widoczny w grupie przyjmującej anagrelid, zaobserwowano jedynie małą różnicę w medianie. W grupie pacjentów przyjmujących anagrelid, liczba leukocytów utrzymywała się na stałym poziomie $9 \times 10^9/l$ podczas całego okresu badania i nie wzrosła, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik, liczba leukocytów spadła znacząco po 3 miesiącach terapii i utrzymała się na obniżonym poziomie w trakcie całego okresu badania. W długim okresie obserwacji wynoszącym do 6 lat nie zaobserwowano różnicy pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie liczby płytek, poziomu hemoglobiny i liczby leukocytów w porównaniu do wartości z 12 i 36 miesiąca badania.

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 nadal była wolna od incydentów zakrzepowych lub krwawień związanych z PT w porównaniu do 67,4% pacjentów w grupie przyjmujących hydroksymocznik, ukazując brak różnic pomiędzy analizowanymi grupami HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,50). W analizie incydentów w podziale na poważne i łżejsze, nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami – zarówno dla incydentów poważnych (14 incydentów/3,32% na pacjentorok w grupie anagrelidu vs. 16 incydentów/3,42% na pacjentorok w grupie hydroksymocznika). Nie

zaobserwowano również różnic dla lżejszych incydentów: 45 incydentów (10,6% na pacjentorok) w grupie anagrelidu vs. 38 (8,1% na pacjentorok) w grupie hydroksymocznika). Zaobserwowano nieznacznie więcej poważnych (5 vs. 2) i lżejszych (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. Nie zaobserwowano różnic w okresie przeżycia bez nawrotów choroby, gdy kohortę pacjentów analizowano w podziale na JAK2-V617F pozytywnych i JAK2-V617F negatywnych. W grupie pacjentów JAK2-V617F pozytywnych występowanie incydentów zakrzepowych rozkładało się równo pomiędzy analizowane grupy.

Analiza w podgrupach wspiera wnioski odnośnie równoważnej skuteczności anagrelidu w prewencji incydentów związanych z PT u pacjentów z „true-PT”. Do analizy w tej podgrupie włączono tylko pacjentów ponownie zdiagnozowanych z „true-PT”. Hazard ryzyka wyniósł 1,10 (95% CI: 0,64-1,91) przy dolnej granicy znacznie powyżej ustalonego kryterium (HR, 0,404).

Tabela 13. Wyniki (Gisslinger 2013)

Punkty końcowe	Hydroksymocznik (n=122)	Anagrelid (n=131)	p
Liczba pacjentów			
Poważne incydenty (suma)	14	16	0,86
Poważne incydenty zakrzepicy tętniczej	7	8	0,90
Chromanie	1	-	
Zawał mięśnia sercowego	3	2	
Obwodowa choroba tętnicza	-	2	
Choroba wieńcowa (wszczepienie pomostów)	1	-	
Niedrożność tętnicy podobojczykowej	-	1	
Udar/incydent naczyniowo-mózgowy	2	2	
Zwężenie tętnicy szyjnej	-	1	
Poważne incydenty zakrzepicy żylniej	2	6	0,18
Zakrzepica przetoki żyły kręzkowej	1	-	
Zakrzepica żyły biodrowo-udowej	1	4	
Zatorowość płucna	-	1	
Zakrzepica kończyn dolnych	-	1	
Poważne incydenty krwawienia	5	2	
Krwawienie z odbytu	1	-	
Krwawienie do mięśnia pośladkowego	1	-	
Poważne przedłużające się lub obfite miesiączki	1	-	
Krwawienia żyłaków przełyku	-	1	
Metrorrhagia	-	1	
Poważne krwawienia po nakłuciu cysty	1	-	
Inne poważne incydenty krwawienia	1	-	
Lżejsze incydenty (suma)	45	38	0,18
Lżejsze incydenty zakrzepicy tętniczej	24	20	0,36
Zaburzenia mikrokrążenia (dyzestezja, mrowienie, parestezja)	9	11	
Inne lżejsze incydenty tętnicze	-	-	
Przemijający atak niedokrwienny, zaburzenia równowagi, zawroty głowy	7	2	

Mroczi	-	2	
Dławica piersiowa	3	2	
Erytromegalia	3	1	
Niedokrwienie mięśnia sercowego	-	1	
Raynaud	2	1	
Lżejsze incydenty zakrzepicy żyłnej	3	3	0,93
Zakrzepowe zapalenie żył	3	3	
Lżejsze incydenty krwawienia	18	15	0,44
Krwawienie z nosa	7	9	
Hypermenorrhea	2	-	
Krwiaki	1	2	
Krwawienie (pochwa, nos, skóra, szczeliny odbytu, dziąsła)	6	3	
Inne (ognisko krwotoczne, wybroczyny punktowe, krwista płwocina)	2	1	

Badania obserwacyjne

Silverstein 1988 (19)

Badanie 2 fazy na 20 pacjentach cierpiących na zaburzenia mieloproliferacyjne. Ilość płytek krwi wynosiła <900 000/ μ l. Uczestnikom podawano anagrelid w dawce inicjującej 8 mg/dzień. Odpowiedź hematologiczną opisano jako spadek ilości płytek <50% wartości początkowej. Na leczenie nie odpowiedziało 2 pacjentów z nadpłytkowością samoistną (11%, 2 z 17). Przed leczeniem średnia liczba płytek krwi wynosiła 1.381×10^6 / μ l (od 947,000/ μ l do 2.8×10^6 / μ l). Początkowo pacjentom podawano 2 mg anagrelidu co 6 godzin, jednak dawka ta okazała się zbyt wysoka i została zredukowana do 1-1,5 mg/6 godzin. Spadek ilości płytek był zauważalny po 5 dniach i uzyskiwano prawidłową wartość po 2 tygodniach terapii. W leczeniu podtrzymującym stosowano Anagrelid w dawce 1-4 mg/dzień.

Silverstein 1992 (20)

Badanie obserwacyjne 577 pacjentów cierpiących na trombocytozę (355 z PT, 114 z przewlekłą białaczką szpikową [CML], 68 z czerwienicą prawdziwą (PV), 60 z innymi zaburzeniami liczby płytek krwi) leczonych anagrelidem. 504 (87%) pacjentów było wcześniej leczonych innymi substancjami. Średni wiek na początku terapii wynosił 57-66 lat. Ocenie poddano 424 pacjentów. Anagrelid w dawce 2-4 mg/dzień spowodował spadek liczby płytek krwi o 50% wartości początkowej lub <600 000/ μ l na co najmniej 28 dni u 396 z 424 (93%) ocenianych chorych. Obniżenie ilości płytek krwi następowało po 11 dniach terapii anagrelidem. Spadek odnotowano u wszystkich pacjentów. Średnia dawka anagrelidu wynosiła 2.57 mg/dzień (2.52 - 2.88). 95% pacjentów odpowiedziało na dawkę ≤ 4 mg/dzień, średni czas trwania terapii wynosił 5,6 miesiąca, w trakcie leczenia podtrzymującego stosowano dawkę 1.7 – 2.8 mg/dzień.

Balduini 1992 (21)

Badanie obserwacyjne 8 pacjentów (5 z PT, 2 z CML, 1 z trombocytozą nieokreśloną [IMF]), u 6 pacjentów przed podaniem anagrelidu stosowano inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Średni czas terapii wynosił 26 tygodni (2-89), u 5 pacjentów (3 z PT, 1 z CML, 1 z IMF) nastąpił spadek liczby płytek krwi do poziomu <500 000/ μ l. Średnia ilość spadła do poziomu <400 000/ μ l.

Mazzucconi 1992 (22)

Badanie obserwacyjne 20 pacjentów z PT leczonych anagrelidem. Dawka początkowa wynosiła 1 mg/dzień (2 razy 0,5 mg) przez pierwszy tydzień, następnie zwiększano ją o 0,5 mg/dzień co tydzień aż do uzyskania odpowiedzi (odpowiedź całkowita: spadek liczby płytek krwi <500 000/ μ l, odpowiedź częściowa: <600 000/ μ l). Oceniono 19 pacjentów. U 13 (68%) wystąpiła odpowiedź całkowita, u 3 (16%) odpowiedź częściowa. Odpowiedź następowała średnio po 5,2 miesiącach leczenia, średnia dawka anagrelidu wynosiła 2 mg/dzień.

Petitt 1997 (23)

Badanie obserwacyjne 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. Odpowiedź całkowita (spadek liczby płytek krwi o 50% wartości początkowej lub $<600\,000/\mu\text{l}$) wystąpił u: 76 pacjentów z PV (66%), 398 z PT (73%), 112 z CML (63%) oraz 79 (73%) z innymi schorzeniami. 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.

Petrides 1998 (24)

Badanie obserwacyjne 48 pacjentów w wieku 19-79 lat cierpiących na PT leczonych anagrelidem. Początkowa liczba płytek krwi wynosiła od $850\,000/\mu\text{l}$ to $3\,100\,000/\mu\text{l}$. Odpowiedź całkowita (spadek liczby płytek krwi $<600\,000/\mu\text{l}$ lub $<50\%$ wartości początkowej) na leczenie wystąpiła u 42 (87%) pacjentów, odpowiedź częściowa (spadek liczby płytek krwi $<20\%-50\%$ wartości początkowej) wystąpiła u 6 (13%) pacjentów. U 23 pacjentów liczba płytek krwi po leczeniu wynosiła $<450\,000/\mu\text{l}$, u pozostałych $>450\,000/\mu\text{l}$. W trakcie leczenia inicjującego stosowano dawkę 2 mg/dzień i co tydzień zwiększano ją o 0,5 mg aż do uzyskania odpowiedzi. W trakcie leczenia podtrzymującego stosowano średnio dawkę 2,5 mg/dzień.

Mills 1999 (25)

Badanie obserwacyjne 17 pacjentów z PT leczonych anagrelidem. Jedną osobę wykluczono z badania z powodu non-compliance. Średni wiek pozostałych pacjentów wynosił 58 lat (14-74). U wszystkich pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Średnia dawka anagrelidu przez pierwsze 3 miesiące leczenia wynosiła 1,9 mg/dzień (1 – 3). W tym czasie liczba płytek krwi spadła średnio z $728\,000/\mu\text{l}$ do $425\,000/\mu\text{l}$. U 7 pacjentów nastąpiła całkowita remisja choroby ($<400\,000/\mu\text{l}$), natomiast spadek do poziomu $<600\,000/\mu\text{l}$ nastąpił u 14 (88%) pacjentów.

Laguna 2000 (26)

Badanie obserwacyjne 17 pacjentów z PT leczonych anagrelidem. Średni wiek wynosił 34 lata (21-68), leczenie trwało od 2 do 8 lat. W trakcie leczenia liczba płytek krwi spadła średnio z $980\,000/\mu\text{l}$ do $378\,000/\mu\text{l}$. U 3 pacjentów liczba płytek krwi wzrosła do poziomu $>600\,000/\mu\text{l}$ po zmniejszeniu dawki anagrelidu.

Birgegard 2004 (27)

Otwarte wielośrodkowe badanie 2 fazy przeprowadzone przez Swedish Myeloproliferative Disorder Study Group. Do badania włączono 60 pacjentów z trombocytozą spowodowaną chorobami mieloproliferacyjnymi: 42 z PT, 17 z PV i 1 z mielofibrozą. Odpowiedź całkowitą (liczba płytek krwi $<400\,000/\mu\text{l}$ u pacjentów symptomatycznych oraz $<600\,000/\mu\text{l}$ u pacjentów asymptomatycznych) uzyskano u 67% osób. Częściej na leczenie odpowiadali pacjenci z PT niż PV. Niepowodzenie leczenia wystąpiło u 27% z powodu braku skuteczności tolerowanej dawki anagrelidu lub niewystarczającej odpowiedzi bez efektów niepożądanych. 14 pacjentów zrezygnowało z leczenia przed upływem 2 lat w wyniku występujących działań niepożądanych. Pacjenci i lekarze ocenili swoje zadowolenie z zastosowania anagrelidu w 10 stopniowej skali na 7,6 w 3 miesiącu leczenia oraz >9 w 24 miesiącu terapii. Po 2 latach 50% (30) pacjentów kontynuowało terapię anagrelidem.

Mazuccconi 2004 (28)

Długookresowe badanie obserwacyjne młodych pacjentów z PT leczonych anagrelidem. Do badania włączono 39 osób, wyniki otrzymano od 34. Średnia wieku wynosiła 33 lata. Średnia ilość płytek krwi przed leczeniem wynosiła $1\,197\,000/\mu\text{l}$. Początkowa dawka anagrelidu wynosiła 0,5 mg/dzień i była zwiększana o 0,5 mg co tydzień aż do uzyskania odpowiedzi (dawka max 3 mg/dzień). Odpowiedź całkowita (spadek liczby płytek krwi $>450\,000/\mu\text{l}$) nastąpił u 15/34 (44%) pacjentów, odpowiedź częściowa (liczba płytek krwi $600\,000-450\,000/\mu\text{l}$) nastąpiła u 17/34 (50%) pacjentów. Odpowiedź następowała średnio po 4,2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Najdłuższy okres follow-up wynosi 12,5 roku. U 4 pacjentów wystąpiła anemia, 3 doświadczyło zaburzeń kardiologicznych.

Penninga 2004 (29)

Retrospektywne wielośrodkowe badanie obserwacyjne zastosowania anagrelidu u 52 pacjentów z przewlekłymi chorobami mieloproliferacyjnymi. Wiek pacjentów wynosił od 20 do 78 lat. Początkowa dawka anagrelidu wynosiła 0,5 mg/dzień, natomiast podczas leczenia podtrzymującego stosowano dawkę 1,7 mg/dzień. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 79% pacjentów (całkowita u 75%, częściowa u 4%). W trakcie leczenia podtrzymującego stosowano średnio dawkę 1,7 mg/dzień (0,5-5) anagrelidu.

Steurer 2004 (30)

Prospektywne badanie obserwacyjne 97 pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych. Średnia wieku wynosiła 59 lat (21-80), 79 osób cierpiało na PT 16 na PV i 2 na przewlekłą mielofibrozę idiopatyczną. Początkowa dawka anagrelidu wynosiła 1 mg/dzień (2 dawki), i następnie była

dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta. Początkowa średnia ilość płytek krwi wynosiła 743 000/ μ l i po 6 miesiącach terapii obniżyła się średnio do 441 000/ μ l. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych.

Fruchtman 2005 (31)

Retrospektywna analiza wielośrodkowego, międzynarodowego badania otwartego 3660 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/ μ l. 2251 pacjentów cierpiało na PT, 462 na PV, 947 na CML oraz inne zaburzenia mieloproliferacyjne. Ostra białaczka rozwinęła się u 2,1% (47/2251) pacjentów z PT, 2,8% (13/462) z PV. W trakcie 7 letniego okresu obserwacji anagrelid obniżył do prawidłowych wartości liczbę płytek krwi u 75% analizowanych pacjentów.

Besses 2013 (EXELS Study) (32)

Badanie IV fazy 3643 pacjentów wysokiego ryzyka z PT. U 22% zastosowano anagrelid. U 80,6% pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Średnia początkowa dawka anagrelidu wśród pacjentów wcześniej leczonych wynosiła 1 mg/dzień (0,5-6), natomiast 91/433 pacjentów z tej grupy otrzymało dawkę >1,5 mg/dzień. Wśród pacjentów wcześniej nieleczonych średnia dawka początkowa wynosiła 1 mg/dzień (0,5-3), natomiast 17/108 pacjentów z tej grupy otrzymało dawkę >1,5 mg/dzień. Średnia dawka podtrzymująca anagrelidu wynosiła 1.5 mg/dzień (0.5–6.0), natomiast 116/688 (16,9%) pacjentów otrzymywało dawkę >2 mg/dzień. Nie przedstawiono danych na temat skuteczności terapii.

Kiladjian_2013 (EXELS Study) (33)

Badanie IV fazy 3643 pacjentów wysokiego ryzyka z PT. W tej analizie skupiono się na populacji pacjentów w wieku >80 lat, 395 osób. Najczęściej stosowany w leczeniu cytoredukcyjnym był hydroksymocznik (HU) - 82.8%, natomiast anagrelid był stosowany u 8,6% pacjentów. W tej grupie wiekowej pacjenci znacznie częściej zmieniali leczenie z anagrelidu na HU (47%) niż z HU na anagrelid (17%). Średnia liczba płytek krwi w trakcie leczenia wynosiła 430 000/ μ l. Głównym powodem zmiany terapii z anagrelidu na HU była nietolerancja leczenia/działania niepożądane (34%).

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

ChPL

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.

Badania randomizowane

Harrison 2005 (17)

Tabela 14. Wyniki - bezpieczeństwo (Harrison 2005)

Punkty końcowe	Hydroksymocznik + kwas acetylosalicylowy (n=404)	Anagrelid + kwas acetylosalicylowy (n=405)	p
Rezygnacja z terapii			
Liczba pacjentów, która zrezygnowała z terapii	79	148	<0,001
Przyczyna rezygnacji			
Efekty niepożądane	43	88	<0,001
Poważne efekty niepożądane lub zżadenia wykluczające z leczenia	4	22	<0,001
Brak kontroli płytek krwi	15	19	NS
Ciąża lub inne przeciwwskazania	2	8	0,03
Wybór pacjenta	10	5	NS
Inne przyczyny	5	6	NS
Efekty niepożądane			

Nie związane z zakrzepami niepożądane efekty sercowo-naczyniowe	27	92	<0,001
Niewydolność serca (w tym ostra niewydolność komorowa)	7	14	NS
Arytmia (trzepotanie i migotanie przedsionków, potrzeba rozrusznika)	4	8	NS
Kołatanie serca (w tym nieregularny puls)	7	63	<0,001
Inne efekty sercowo-naczyniowe nie związane z zakrzepami*	12	22	NS
Efekty niepożądane ze strony układu pokarmowego	36	59	0,01
Biegunka	6	18	0,01
Nudności i wymioty	12	16	NS
Wrzody żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka	18	18	NS
Ból brzucha	1	9	0,008
Zespół jelita drażliwego	0	5	-
Choroba zapalna jelita	2	2	NS
Inne efekty niepożądane ze strony układu pokarmowego**	8	18	0,04
Dermatologiczne efekty niepożądane	45	29	0,05
Wysypka	10	15	NS
Wrzody nóg	20	9	0,04
Wrzody błony śluzowej ust	8	1	0,02
Inne dermatologiczne efekty niepożądane	16	7	NS
Efekty hematologiczne (wyłączając transformację)	24	35	NS
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	4	10	NS
Inna anemia	13	22	NS
Trombocytopenia, neutropenia lub obie	8	5	NS
Inne	1	4	NS
Pozostałe efekty niepożądane			
Obrzęk (inny niż sercowy)	5	25	<0,001
Ból głowy	8	51	<0,001
Objawy uogólnione	12	41	<0,001
Cukrzyca	10	3	0,05
Obwodowa choroba naczyniowa	11	11	NS
Mniejsze krwotoki	42	50	NS
Nowotwór inny niż hematologiczny	14	11	NS

Gisslinger 2013 (18)

Efekty niepożądane były równomiernie rozłożone pomiędzy analizowanymi grupami. W sumie zarejestrowano 1053 efekty niepożądane, z czego 68 zaklasyfikowano jako poważne. Wystąpienie efektów niepożądanych prowadzących do przerwania terapii było równomiernie rozłożone pomiędzy analizowanymi grupami (9 w grupie anagrelidu vs. 10 w grupie hydroksymocznika). Jednakże w odniesieniu do dotkniętych narządów, profil bezpieczeństwa leków się różnił. Efekty niepożądane ze strony układu krążenia były istotnie częściej obserwowane w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid; natomiast leukocytopenia (stopnia 1 i 2) oraz łżejsze infekcje (stopnia 1) były istotnie częściej obserwowane w grupie hydroksymocznika. U 2 pacjentów w grupie anagrelidu i 1 pacjenta w grupie hydroksymocznika zaobserwowano rozwój mielofibrozy związanej z PT.

Żaden z 253 pacjentów uczestniczących w badaniu (poza 3 wspomnianymi wyżej), którzy byli poddani terapii przez okres do 9 lat (obejmujący okres całkowitej obserwacji wynoszący 730 pacjentolat), nie spełnił więcej niż 1 kryterium transformacji w mielofibrozę związaną z PT (post-PT myelofibrosis). Nie zaobserwowano transformacji w syndrom mielodysplastyczny lub wtórną białaczkę podczas całego okresu obserwacji.

Tabela 15. Wyniki – profil bezpieczeństwa w odniesieniu do klas organów (Gisslinger 2013)

Manifestacja narządowa	Objawy	Anagrelid	Hydroksymocznik	p
Infekcje i infestacje	Herpes (simplex, labialis, zoster)	1	4	0,37
	Infekcje (wirusowe, objawy grypopodobne)	12	28	0,01
Zaburzenia układu krążenia i limfatycznego	Anemia	11	24	0,04
	Krwawienie z nosa	6	15	0,07
	Leukopenia	1	37	<0,01
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	29	22	0,21
	Układowe zawroty głowy	6	14	0,10
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	7	2	0,09
Zaburzenia sercowe	Nadciśnienie	14	4	0,01
	Kołatanie serca	30	3	<0,01
	Tachykardia	13	3	0,01
Zaburzenia oddychania, piersiowe i śródpiersiowe	Zapalenie oskrzeli	3	8	0,22
Zaburzenia układu trawiennego	Ból brzucha	11	11	1,00
	Biegunka	17	10	0,15
	Inne zaburzenia ukł. Trawiennego	11	14	0,83
Zaburzenia skóry i podskórne	Łysienie	0	5	0,06
	Zaburzenia skóry	7	16	0,12

Badania obserwacyjne

Silverstein 1988 (19)

Działania niepożądane wystąpiły u 6 pacjentów w trakcie fazy inicjującej leczenia: nudności, wzdęcia i bóle głowy. Ustąpiły one po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego.

Balduini 1992 (21)

U czterech pacjentów nastąpił spadek poziomu hemoglobiny > 1g/dl .Wartość wróciła do normy po zaprzestaniu leczenia anagrelidem. Oprócz tego występowały: bóle głowy, tachykardia, nudności i biegunka.

Mazzucconi 1992 (22)

Działania niepożądane wystąpiły u 8 (40%) pacjentów: tachykardia (4), zaburzenia gastrologiczne (3). U 6 pacjentów zaprzestano leczenia.

Petrides 1998 (24)

Krótkotrwałe działania niepożądane (bóle głowy, tachykardia, wymioty) wystąpiły u 12 pacjentów. U 8 pacjentów wystąpiły długotrwałe działania niepożądane co doprowadziła do przerwania leczenia u 5 z nich.

Penninga 2004 (29)

42 osoby doświadczyły działań niepożądanych, natomiast przerwanie leczenia było konieczne u 29% pacjentów. Najpowszechniejszym działaniem niepożądanym była anemia (50%). Rzadziej występowały bóle głowy, tachykardia, zaburzenia gastrologiczne, zawroty głowy. 2 pacjentów cierpiało na zaburzenia erekcji. 1 pacjent zachorował na ostrą białaczkę.

Birgegard 2004 (27)

Występujące działania niepożądane obejmowały: palpitacje (70%), bóle głowy (52%), nudności (35%), biegunki (33%), zmęczenie (23%) i obrzęki (22%).

Kim 2011 (34) (badanie porównawcze, brak informacji o randomizacji; dostępny tylko abstrakt)

Badanie wpływu działań niepożądanych leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych za pomocą anagrelidu na nerki. Do badania włączono 335 pacjentów (54% z PT, 33,4% z PV, 3,3% z pierwotna mielofibrozą, 0,6% z przewlekłą białaczką neutrofilii i 6,6% z innymi zaburzeniami). 56,7% pacjentów otrzymywało anagrelid, natomiast 43,3% osób leczono z pomocą HU. Średnia wieku grupy leczonej anagrelidem wynosiła 61 lat (19-84) natomiast w drugim ramieniu 57 lat (14-84). W grupie anagrelidu stężenie kreatyniny przed leczeniem wynosiło średnio 0.8 mg/dL (0.5–1.3 mg/Dl) natomiast w drugiej grupie 0.9 mg/dL (0.4–1.3 mg/Dl). Po rozpoczęciu leczenia u 24% pacjentów leczonych anagrelidem 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 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 kwasica kanalików nerkowych.

Podsumowanie

6.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert wypowiedział się negatywnie na temat finansowania preparatu anagrelid

Tabela 16. Przestanki za finansowaniem wskazane przez ekspertów

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznanie zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski	Anagrelid jest drogim lekiem i nie sądzę, że pacjentów będzie stać na finansowanie zakupu

6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania anagrelidu we wskazaniach ICD 10: D45 z rozszerzeniami i D47 z rozszerzeniami. Oceniany lek jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) - produkt leczniczy Xagrid; inne produkty, np. Thromboreductin, rejestrowane są w procedurze narodowej.

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.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Problem zdrowotny

ICD-10: D45 - Czerwienica prawdziwa (brak rozszerzeń)

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.

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.

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

- D47.0 - Guzy histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tucznych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy,

wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność.

- D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF, primary myelofibrosis) zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu.

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki.

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub PT

- D47.2 - Gammopatia monoklonalna

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytozowego (MM), makroglobulinemii Waldenstroma (WM), amyloidozy (AL) lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego.

Obraz kliniczny typowo bezobjawowy, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii. Brak odchyień od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby. Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 rż., u 3% >70 rż., u 5% populacji > 80 rż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokarabskiej niż kaukaskiej.

- D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postaci 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*10⁹/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 rż.; bardzo rzadko < 20 rż

- 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

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 15 badań obserwacyjnych oraz 2 badania randomizowane dotyczących terapii chorób zakwalifikowanych do ICD 10: D45 z rozszerzeniami oraz D47 z rozszerzeniami za pomocą anagrelidu.

Badania randomizowane

Harrison 2005

W międzynarodowym (Wielka Brytania, Kanada, Australia), wielośrodkowym, otwartym i randomizowanym badaniu o akronimie MRC PT1, trwającym od 20 sierpnia 1997 do 15 sierpnia 2002, 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).

Do badania zaklasyfikowano 815 pacjentów z czego randomizacji poddano 809 pacjentów. Powodem wykluczenia sześciu pacjentów była zła diagnoza. Z grupy randomizowanych pacjentów, 404 zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej niską dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA) i hydroksymocznik, a 405 do grupy przyjmującej niską dawkę ASA i anagrelid. Mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy (zakres: 12-72 miesiące). Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu, utracono tylko 6, z czego u 4 powodem była emigracja.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był definiowany jako aktuarialne ryzyko zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: 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.

Gissliner 2013

W badaniu trwającym od października 2002 do stycznia 2006, wzięło udział 259 pacjentów zdiagnozowanych w oparciu o kryteria WHO-ET – spośród nich, 122 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 137 hydroksymocznik. Mediana czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia terapii wyniosła 25 dni (zakres 0-3137). Pięciu pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu przed rozpoczęciem terapii, a jeden pacjent został wykluczony po stwierdzeniu translokacji BCR-ABL. 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 lżejszych 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 lżejszych (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 w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytopenię 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

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.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania anagrelidu w terapii analizowanych wskazań. Jest on wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 4 rekomendacje (pozytywna HAS 2005, HAS 2011 [Francja] , negatywna NHS 2005, 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 >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. 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.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Całkowite nakłady finansowe na refundację anagrelidu w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej, we wskazaniach ICD 10: D45 z rozszerzeniami oraz D47 z rozszerzeniami wyniosły odpowiednio 447 275,75 PLN w 2012 roku i 389 268.88 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 1577,53 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg

7. Piśmiennictwo

1. Provan D, Singer CRJ, Hematologia kliniczna, PZWL 2008;
2. M. Krzakowski, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Tom II, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;
3. Dmoszyńska A, Robak T. Podstawy Hematologii, Lublin 2008;
4. Dmoszyńska A. Hematologia, Wielka Interna. Warszawa 2011;
5. Baza danych <http://www.medicinescomplete.com/about/>;
6. ChPL Xagrid;
7. Rekomendacja - McMullin MF, Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis, Br J Haematol. 2005 Jul;130(2):174-95;
8. Rekomendacja - European Genetics Foundation, Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence, Int Angiol. 2005 Mar;24(1):1-26;
9. Rekomendacja - Matthews JH, The management of malignant thrombocytosis in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disease: guideline recommendations, Cancer Care Ontario (CCO); 2008 Jan 15. 30 p. (Evidence-based series; no. 6-9);
10. Rekomendacja - Harrison CN, Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis, British Journal of Haematology Volume 149, Issue 3;
11. Rekomendacja - Barbui T, Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet, J Clin Oncol. 2011 Feb 20;29(6):761-70;
12. Rekomendacja - Reilly JT, Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis, Br J Haematol. 2012 Aug;158(4):453-71;
13. HAS 2005;
14. HAS 2011;
15. NHS 2005 Negatywna;
16. NHS 2005 Pozytywna;
17. MRC PT1 - Harrison CN, Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia, N Engl J Med 2005;353:33-45;
18. Gisslinger H, Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial, Blood 2013 121: 1720-1728;
19. Silverstein MN, Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis, N Engl J Med. 1988 May 19;318(20):1292-4;
20. Silverstein MN, Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. Am J Med. 1992 Jan;92(1):69-76;
21. BALDUINI CL, Effect of anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders. Haematologica 1992; 77:40-3;
22. Mazzucconi MG, Therapy with Anagrelide in patients affected by essential thrombocythemia: preliminary results, Haematologica. 1992 Jul-Aug;77(4):315-7;
23. Pettit RM, Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders, Semin Hematol. 1997 Jan;34(1):51-4;
24. Petrides PE, Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythaemia: treatment experience in 48 patients in Germany, European Journal of Haematology Volume 61, Issue 2, pages 71–76, August 1998;
25. Mills AK, Efficacy, safety and tolerability of anagrelide in the treatment of essential thrombocythaemia., Aust N Z J Med. 1999 Feb;29(1):29-35;
26. Laguna MS, State-of-the-Art Review : Effectiveness of Anagrelide in the Treatment of Symptomatic Patients with Essential Thrombocythemia, CLIN APPL THROMB HEMOST July 2000 vol. 6 no. 3 157-161;
27. BIRGEGÅRD G, Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders, Haematologica 2004;89:520-527;
28. Mazzucconi MG, A long-term study of young patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide, Haematologica 2004;89:1306-1313;
29. PENNINGA E, Anagrelide treatment in 52 patients with chronic myeloproliferative diseases, Clin. Lab. Haem. 2004, 26, 335–340;
30. Steurer M, Anagrelide for Thrombocytosis in Myeloproliferative Disorders, A Prospective Study to Assess Efficacy and Adverse Event Profile, CANCER November 15, 2004 / Volume 101 / Number 10, 2239-2246;
31. Fruchtman SM, Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders, Leukemia Research 29 (2005) 481–491;
32. Besses C, Cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in Europe. Analysis of 3643 patients in the EXELS study, Leukemia Research 37 (2013) 162– 168;
33. Kiladjian JJ, Efficacy and Safety of Cytoreductive Therapies in Patients with Essential Thrombocythaemia Aged >80 Years: An Interim Analysis of the EXELS Study, Clinical Drug Investigation (2013) 33:55–63
34. Kim YK, Renal Adverse Effect of Anagrelide in Patients with Myeloproliferative Neoplasms, Myeloproliferative Syndromes Online Publication.
35. Program_lekowy_MZ_b.16-s_691