



Rekomendacja nr 161/2013

z dnia 12 listopada 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1 (przewlekła białaczka szpikowa), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe są niskiej jakości i na ich podstawie nie można wnioskować o skuteczności anagrelidu w ocenianym wskazaniu. Brak jest randomizowanych badań klinicznych i przeglądów systematycznych, a także rekomendacji refundacyjnych z innych krajów dla stosowania anagrelidu we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie anagrelidu we wskazaniu ICD-10: C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, ang. *chronic myeloid leukemia*; ICD-10: C92.1) to termin określający guzy złośliwe wywodzące się z komórek macierzystych szpiku. Markery klonalności stwierdza się we wszystkich 3 liniach mieloidalnych oraz w części limfocytów B i T, co potwierdza ich niedojrzałość.

Choroba spowodowana jest wzajemną translokacją między chromosomami 9. a 22., skutkującą przemieszczeniem protoonkogenu ABL z chromosomu 9. na chromosom 22. i jego fuzją ze znajdującym się na tym chromosomie genem BCR, dającą produkt białkowy (kinazę tyrozynową) o wielkości 210 kD. W badaniu cytogenetycznym stwierdza się pojawienie się chromosomu zwanego chromosomem Filadelfia (Ph). Napromieniowanie jest jedynym znanym czynnikiem predyspozycyjnym.



Jest to choroba rzadka, występująca z częstością 1,25 na 100 000 osób. Rzadko stwierdza się ją u dzieci, pojawia się u osób w wieku średnio 50 lat, z niewielką przewagą mężczyzn. Choroba jest dwufazowa lub trzyfazowa – faza przewlekła, akceleracja i przełom blastyczny; 50% chorych przechodzi bezpośrednio z fazy przewlekłej do przełomu blastycznego. Faza przewlekła występuje u >85 % chorych. Czas jej trwania jest zmienny (najczęściej 3-6 lat, średnio 4,2 lat). Akceleracja charakteryzuje się wzrostem parametrów krwi obwodowej i organomegalią oporną na leczenie; niektórzy chorzy mają objawy ogólne m.in. ogólne osłabienie. Przełom blastyczny przypomina ostrą białaczkę z > 20% blastów i promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku.

Okolo 30% chorych nie ma objawów w momencie rozpoznania; zmiany stwierdza się po rutynowej kontroli morfologii. Chorzy skarżą się na męczliwość, osłabienie, utratę masy ciała, nadmierne pocenie się. Splenomegalia występuje u >75%; może powodować bóle w nadbrzuszu i uczucie pełności w jamie brzusznej. Występuje skaza moczanowa, plamienie (krwawienie), zawały śledziony i czasami priapizm. Objawy obejmują średnią do dużej splenomegalię (40% > 10 cm), hepatomegalię (2%), rzadko limfadenopatię. Czasami stwierdza się objawy leukostazy.

Leczenie CML można podzielić w zależności od okresu terapii na leczenie wstępne w celu zmniejszenia liczby komórek nowotworu (cytoredukcji) oraz leczenie właściwe, które ma doprowadzić do eliminacji komórek Ph dodatnich.

Średni czas przeżycia po standardowym leczeniu wynosi 5,5 roku (przedział 3 mies. – 22 lata). W przypadku transplantacji allogenicznej od dawcy spokrewnionego 5 letnie przeżycie notowane jest u 40% chorych. Średni czas przeżycia przy przełomach blastycznych wynosi 6 miesięcy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Anagrelid (produkty lecznicze: Xagrid, Thromboreductin) należy do grupy farmakoterapeutycznej „inne leki przeciwnowotworowe” (kod ATC: L01 XX35).

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Specyficzny mechanizm działania anagrelidu polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi, nie został jeszcze w pełni zrozumiany. 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 wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną (NS), którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub, u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Produkt leczniczy Xagrid (anagrelid) jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Nie odnaleziono informacji o rejestracji produktu Thromboreductin (anagrelid).

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.

Alternatywna technologia medyczna

W terapii trombocytozy w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej oprócz anagrelidu (ANA) stosuje się hydroksymocznik (HU), aferezę oraz leki antyagregacyjne.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność anagrelidu w zleconych wskazaniach.

Odnaleziono natomiast 11 opisów przypadków i badań obserwacyjnych dotyczących terapii przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) za pomocą anagrelidu.

Skuteczność praktyczna

Wyniki dwóch najliczniejszych badań obserwacyjnych (Silver 2005, Fruchtman 2005) bez grupy kontrolnej sugerują skuteczność anagrelidu (ANA) w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej. Na początku leczenia stosowano anagrelid w dawce 1,5 mg/dzień (0,5-7,1), natomiast podczas leczenia podtrzymującego 2 mg/dzień (1-4).

Badanie **Fruchtman 2005** to retrospektywna analiza wielośrodkowego, międzynarodowego badania otwartego, obejmującego 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 $<600\ 000/\mu\text{l}$. 2251 pacjentów cierpiało na PE, 462 na PV (czerwieńca prawdziwa), 521 na CML oraz 426 inne zaburzenia mieloproliferacyjne. Ostra białaczka rozwinęła się u 2,1% (47/2251) pacjentów z PE, 2.8% (13/462) z PV. W trakcie 7 letniego okresu obserwacji anagrelid obniżył do prawidłowych wartości liczbę płytek krwi u 75% analizowanych pacjentów.

Silver 2005 to badanie kliniczne II fazy opisujące skuteczność ANA w leczeniu 38 pacjentów z trombocytozą w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej, opornych na terapię hydroksymocznikiem (HU). Grupa pacjentów została wyodrębniona z populacji 114 osób z CML. U pozostałych skuteczne było zastosowane w pierwszym rzucie leczenie HU. Terapię ANA rozpoczęto od dawki 2 mg/dzień (4x0,5 mg), a następnie dostosowywano w celu uzyskania odpowiedzi: obniżenia PLTs do poziomu $\leq 600\ 000/\mu\text{l}$. Średnia dawka wynosiła 2-2,5 mg/dzień, lecz najwyższa okresowo stosowana wynosiła 7,2 mg/dzień. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako obniżenie PLTs do poziomu $\leq 600\ 000/\mu\text{l}$ lub spadek poniżej 50% wartości początkowej (obydwa stany powinny trwać co najmniej 4 tygodnie). Mediana wieku pacjentów wynosiła 54,5 lat. Wszyscy byli w fazie przewlekłej choroby. 28 osób cierpiało na zakrzepicę, natomiast 10 miało epizody krwawień.

Przed leczeniem ANA mediana PLTs wynosiła $1\ 237\ 000/\mu\text{l}$. Odpowiedz na leczenie wystąpiła u 27 pacjentów (71%). Wśród wszystkich pacjentów średnia PLTs po zastosowaniu leczenia wynosiła $250\ 000\pm 360\ 400/\mu\text{l}$. U 1/3 pacjentów z grupy z odpowiedzią, PLTs spadł poniżej 50% wartości początkowej. Po 6-8 tygodni leczenia mediana PLTs u 2/3 pacjentów z odpowiedzią wynosiła mniej niż $600\ 000/\mu\text{l}$. Mediana czasu najsilniejszej odpowiedzi na leczenie u wszystkich pacjentów wynosiła 7,1 tygodnia.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

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

W badaniu Kim 2011 sprawdzano znaczenie 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 było statystycznie istotne i 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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.

W 2012 roku wydano zgody na chemioterapię niestandardową anagrelidem w rozpoznaniu ICD-10: C92.1 3 pacjentom (na 8 wniosków), a wartość zgód wyniosła 65 832,24 PLN; w 2013 roku w okresie styczeń-lipiec było to odpowiednio: 2 pacjentów (na 6 wniosków), 60 738,96 PLN.

Całkowite nakłady finansowe na refundację anagrelidu w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej, we wskazaniu ICD-10: C92.1 w roku 2012 oraz sty-lip 2013 wynosiły 15 184,49 zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą stosowania anagrelidu w terapii przewlekłej białaczki szpikowej.

W wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 roku (publikacja O'Brien 2012), anagrelid jest wskazany, obok hydroksymocznika, aferezy oraz leków antyagregacyjnych, jako jedna z opcji leczenia objawowej trombocytozy w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej. Przy doborze metody leczenia należy uwzględnić: wiek pacjenta, czynniki ryzyka choroby zakrzepowej oraz zaawansowanie trombocytozy.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych anagrelidu we wskazaniu ICD-10 C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.10.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1 - rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 239/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 239/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”
2. Raport Nr: AOTM-RK-0431-20/2013, Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.