



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

**Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Anagrelid  
we wskazaniu przewlekła białaczka  
szpikowa (ICD-10: C92.1)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-0431-20/2013

Warszawa, październik 2013 r.

Zastosowane skróty:

alloBMT - allogeniczna transplantacja szpiku kostnego

AMM - idiopatyczna metaplazja szpikowa ang. *agnogenic myeloid metaplasia*;

ANA – anagrelid

Hb – hemoglobina;

HU – hydroksymocznik;

MPD - przewlekła choroba mieloproliferacyjna;

NS/PE - nadpłytkowość samoistna;

PBSz/CML – przewlekła białaczka szpikowa, ang. *chronic myeloid leukemia*;

Ph - chromosom Filadelfia;

PV – czerwienica prawdziwa;

PTLs – liczba płytek krwi;

TK - tomografia komputerowa;

WBC – białe krwinki, ang. *white blood cell*;

*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) .....	7
2.1.3.	Obraz kliniczny (1,2,3,4).....	7
2.1.4.	Diagnostyka (1,2,3,4) .....	8
2.1.5.	Leczenie (1,2,3,4) .....	8
2.1.6.	Rokowanie (1,2,3,4).....	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	10
2.2.1.	Opis świadczeń alternatywnych .....	10
2.2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	10
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	10
2.3.1.	Interwencja .....	10
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne (5,6) .....	10
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	11
2.3.1.3.	Wskazania oceniane .....	11
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie. Tabela 2. Wskazania w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	11
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	12
2.3.2.	Komparatory .....	12
2.3.2.1.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję .....	12
2.3.2.2.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce ...	13
2.3.2.3.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	13
2.3.2.4.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	13
2.3.2.5.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	13
3.	Opinie ekspertów .....	14
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	15
4.1.	Rekomendacje kliniczne(7) .....	15
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	15
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	16
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce (21).....	16
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	16
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	17
6.1.	Analiza kliniczna .....	17
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	17

---

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	17
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	17
6.1.2.2. Bezpieczeństwo .....	20
7. Podsumowanie .....	22
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	22
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	22
8. Piśmiennictwo.....	25
9. Aneksy.....	26
9.1. Strategie wyszukiwania.....	26
9.2. Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań .....	27

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

02-10-2013

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

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1

(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):*

C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa

---

*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 (anagrelid): Orpha-Devel, Austria

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów*

Nie dotyczy.

---

## 2. Problem decyzyjny

W korespondencji (nr. pisma MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13) z dnia 2 października 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 rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa. 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. Pismem nr: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13, MZ zaaprobował zaproponowane postępowanie. 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 przedmiotowym wskazaniu.

Do dnia przekazania materiałów Radzie Przejrzystości odpowiedzi NFZ nie otrzymano.

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

#### ICD-10: C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa (PBSz/CML)

Są to 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.

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

Jest to rzadka choroba, występująca z częstością 1,25 : 100 000. Rzadko stwierdza się ją u dzieci, pojawia się u osób w wieku średnio 50 lat, z niewielką przewagą mężczyzn.

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

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) to choroba spowodowana 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.

#### 2.1.3. Obraz kliniczny (1,2,3,4)

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.

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, płamienie (krwawienie), zawały śledziony i czasami priapizm. Objawy obejmują średnią do dużej splenomegalię (40% > 10 cm), hepatomegalię (2%), rzadko limfadenopatię. Czasami stwierdza się objawy leukostazy.

### 2.1.4. Diagnostyka (1,2,3,4)

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

- badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem mikroskopowym, podstawowe badania biochemiczne, badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku kostnego, badanie histopatologiczne trepanobiopsatu, badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu BCR/ABL;
- badania obrazowe: USG jamy brzusznej i w razie potrzeby tomografia komputerowa (KT).

Na podstawie wymienionych badań można potwierdzić rozpoznanie — kryterium rozpoznania stanowi obecność chromosomu Ph lub genu BCR/ABL — i określić fazę zaawansowania choroby (faza przewlekła, akceleracja lub przetom blastyczny) oraz czynniki prognostyczne według skali Sokala, Hasforda lub EUTOS.

### 2.1.5. Leczenie (1,2,3,4)

Anagrelid jest wykorzystywany w trakcie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku występowania jako jednego z objawów trombocytozy.

Leczenie PBSz można podzielić w zależności od okresu terapii na:

- leczenie wstępne w celu zmniejszenia liczby komórek nowotworu (cytoredukcji), u części chorych;
- leczenie właściwe, które ma doprowadzić do eliminacji komórek Ph dodatnich.

#### Wstępne leczenie cytoredukcyjne

Nie ma natychmiastowej konieczności rozpoczęcia terapii cytostatycznej u chorych bez objawów, z liczbą leukocytów poniżej 50 G/l; u tych pacjentów leczenie zaczyna się od razu od imatynibu. U chorych z wyższą leukocytozą należy rozpocząć leczenie cytoredukcyjne z zastosowaniem hydroksykarbamidu w dawce 3 g/m<sup>2</sup> do momentu zmniejszenia leukocytozy do 50 G/l. U chorych z hiperleukocytozą (> 300 G/l) i objawami leukostazy należy rozważyć wykonanie zabiegu leukaferazy terapeutycznej. Przy dużej masie guza (wysoka leukocytoza, znacznie powiększona śledziona) w trakcie leczenia cytoredukcyjnego może dojść do wystąpienia zespołu rozpadu guza. Aby temu zapobiec, konieczne jest odpowiednie nawodnienie chorego z alkalizacją moczu i podawanie allopurinolu (do 600 mg/d.) lub rasburiyazy.

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

#### Leczenie właściwe fazy przewlekłej

W leczeniu właściwym, które w zamierzeniu prowadzi do eliminacji komórek Ph dodatnich, co w konsekwencji ma spowodować wydłużenie przeżycia (wyleczenie), stosuje się: inhibitory kinazy tyrozynowej (imatynib, dazatynib, nilotynib), transplantację alogeniczną komórek krwiotwórczych, interferon alfa i hydroksykarbamid (jako leczenie paliatywne w wybranej grupie osób).

W leczeniu I rzutu u chorych z PBSz zastosowanie mają następujące inhibitory kinazy tyrozynowej: imatynib, dazatynib i nilotynib. Do 2010 roku w leczeniu I rzutu PBSz zarejestrowany był jedynie imatynib. W grudniu 2010 roku European Medicines Agency (EMA) na podstawie badań z zastosowaniem dazatynibu i nilotynibu w terapii I rzutu zarejestrowała do stosowania jako leczenie I rzutu również te dwa inhibitory kinazy tyrozynowej. W obu badaniach wykazano wyższą skuteczność w leczeniu I rzutu dazatynibu i nilotynibu, w porównaniu z imatynibem. Z medycznego punktu widzenia uzasadniona jest zatem możliwość zastosowania nie tylko imatynibu, ale też alternatywnie dazatynibu lub nilotynibu w terapii I linii PBSz.

Dawka standardowa imatynibu wynosi 400 mg/d. podawanych jednorazowo u chorych w fazie przewlekłej, natomiast dazatynibu — 100 mg dziennie, a nilotynibu — 600 mg dziennie w 2 dawkach co 12 godzin. Terapia imatynibem, dazatynibem i nilotynibem powinna skutkować uzyskaniem całkowitej odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej, a także molekularnej, co wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. W ocenie skuteczności terapii imatynibem stosuje się następujące pojęcia: niepowodzenie terapii, odpowiedź suboptymalna, dobra odpowiedź na leczenie. Niepowodzenie terapii może wynikać z nieregularnego przyjmowania leku (zbyt niskie stężenie leku we krwi), zaburzeń transportu leku do komórki lub oporności komórek białaczkowych na lek (mutacja lub amplifikacja genu BCR/ABL).

Podczas leczenia imatynibem, dazatynibem i nilotynibem morfologię krwi obwodowej powinno się wykonywać co 2 tygodnie, aż do czasu uzyskania remisji hematologicznej. Później morfologię krwi obwodowej wykonuje się co



4 tygodnie, do momentu uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej, a następnie co 2–3 miesiące. Badanie cytogenetyczne należy wykonywać przy rozpoznaniu, a następnie w 3., 6., 12. i 18. miesiącu od wdrożenia leczenia imatynibem, do czasu uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej. Po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej badania te wykonuje się co 12–24 miesiący. Badania molekularne — ilościowe oznaczenie transkryptu BCR/ABL (RQ-PCR) — powinny być wykonywane z krwi obwodowej co 3 miesiące, a po uzyskaniu MMoR — co 6 miesięcy.

W przypadku pierwotnej oporności na leczenie imatynibem — to znaczy braku całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach lub niewystępowaniu częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach bądź braku odpowiedzi MmoR po 18 miesiącach — lub oporności wtórnej — to znaczy utraty wcześniej uzyskanej odpowiedzi na leczenie imatynibem — należy zastosować inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji, spośród których obecnie w Polsce są zarejestrowane dwa: dazatynib (w dawce takiej samej jak w leczeniu I rzutu — 100 mg/d.) i nilotynib (w dawce 800 mg/d.), oraz oznaczyć mutacje w obrębie genu BCR/ABL. W przypadku stwierdzenia mutacji T315i, która powoduje całkowitą oporność na wszystkie zarejestrowane inhibitory kinaz tyrozynowych, należy rozważyć zastosowanie alogenicznej transplantacji szpiku kostnego (alloBMT), interferonu alfa lub hydroksykarbamidu.

Alogeniczną transplantację szpiku kostnego można rozważyć jako leczenie I rzutu u chorych z wysokim wskaźnikiem ryzyka choroby według Hasforda i u pacjentów z niskim wskaźnikiem ryzyka przeszczepu według Grathwola (0–1): poniżej 40. roku życia, posiadających dawcę rodzinnego, lub u chorych poniżej 20. roku życia dla przeszczepów od dawców niespokrewnionych, i którzy wyrażają chęć poddania się tej terapii. U pozostałych chorych jest to leczenie III rzutu.

Interferon alfa obecnie stosuje się w leczeniu chorych z PBSz w okresie ciąży i karmienia piersią oraz u pacjentów z opornością na inhibitory kinaz tyrozynowych, z przeciwwskazaniami (lub brakiem dawcy) do transplantacji alogenicznego szpiku.

Zastosowanie hydroksykarbamidu można rozważać w terapii osób w starszym wieku lub z drugim nowotworem, którzy ze względu na stan ogólny nie mogą się poddać wymogom diagnostyki i monitorowania wynikającym z programu lekowego NFZ.

#### Leczenie właściwe fazy przyspieszonej i przełomu blastycznego

Fazy te cechuje znacznie gorsza i krótsza odpowiedź na leczenie. Przed wprowadzeniem imatynibu średni czas przeżycia dla fazy akceleracji wynosił 8–9 miesięcy, a dla fazy kryzy blastycznej — 3 miesiące, z wyjątkiem chorych, u których z powodzeniem wykonano przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych, dające jednak w tych fazach o wiele gorsze wyniki niż w fazie przewlekłej. Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych poprawiła wyniki leczenia, jednak zazwyczaj nie są one trwałe. Wobec tego u osób, które osiągnęły II fazę przewlekłą, należy dążyć do alloBMT. U niektórych osób PBSz rozpoznaje się od razu w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej, ale u większości faza akceleracji lub faza kryzy blastycznej może się rozwinąć w trakcie leczenia imatynibem lub innymi lekami (terapia cytostatyczna, interferon alfa). W zależności od tego, w jakim momencie rozpozna się fazę akceleracji lub kryzy blastycznej, stosuje się określone postępowanie terapeutyczne.

W przypadku rozpoznania PBSz w fazie przyspieszonej postępowaniem z wyboru jest zastosowanie imatynibu w dawce 600–800 mg/d. Ze względu na stosunkowo krótki czas utrzymywania reakcji osób leczonych imatynibem w grupie chorych, u których możliwe jest przeszczepienie (wiek < 55. rż.), wskazane jest przeprowadzenie transplantacji. W przypadku progresji choroby do fazy akceleracji w trakcie terapii imatynibem trzeba zastosować dazatynib lub nilotynib.

Po opanowaniu progresji choroby należy zakwalifikować pacjenta do alloBMT. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia alloBMT należy kontynuować dotychczasową terapię. W przypadkach progresji — mimo terapii dazatynibem lub nilotynibem — trzeba rozważyć włączenie chorych do badań klinicznych z nowymi lekami (o ile takie są w danym czasie prowadzone).

Faza przełomu blastycznego może mieć charakter kryzy szpikowej lub limfoblastycznej. Nowo rozpoznaną kryzę mieloblastyczną i limfoblastyczną powinno się leczyć imatynibem w dawce 600–800 mg/d. Po uzyskaniu fazy przewlekłej chorych należy kwalifikować do alloBMT. Jeżeli do progresji choroby dojdzie w trakcie leczenia imatynibem, w przypadku kryzy mieloblastycznej należy zastosować dazatynib z następowym alloBMT. W przypadku kryzy limfoblastycznej, którą rozpoznano w trakcie terapii imatynibem, wskazana jest terapia dazatynibem lub można rozważyć zastosowanie chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w ostrej białaczce limfoblastycznej, co pozwala uzyskać II fazę przewlekłą, w trakcie której, jeżeli to możliwe, należy wykonać przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych.

### 2.1.6. Rokowanie (1,2,3,4)

Średni czas przeżycia po standardowym (opisanym powyżej) leczeniu wynosi 5,5 roku (przedział 3 mies. – 22 lata).

Transplantacja allogeniczna od dawcy spokrewnionego – 5 letnie przeżycie 40%. Przy przełomach blastycznych – średni czas przeżycia wynosi 6 miesięcy.

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

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

### 2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 1. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C92.1</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	Odsetek nie większy niż 1-2% przypadków przewlekłej białaczki szpikowej. Leczenie ma charakter przejściowy.

## 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:** Xagrid - 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.

Około 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:** Preparat Xagrid - 14.03.1997 (FDA)

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

Nie odnaleziono informacji o dacie dopuszczenia i rejestracji produktu Thromboreductin.

### 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: C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa.

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

*Tabela 2. Wskazania w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie*

Ekspert	Stanowisko
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C92.1</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	Nadpłytkowość samoistna (ICD-10: D75.2)

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

14 października 2013 roku Rada Przejrzystość wydała stanowisko nr 215/2013 w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami”:

„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami” i za zasadne dołączenie leku do katalogu leków stosowanych w chemioterapii.”

Uzasadnienie:

„Anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu „Czerwieńca prawdziwa; ICD-10: D.45” oraz „Trombocytopenia samoistna (nadpłytkowość samoistna); ICD-10 D.47.3”. W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanej w pierwszej linii. Leczenie anagrelidem jest zalecane szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika. Różnice w bezpieczeństwie stosowania obu preparatów w odniesieniu do innych klas narządów lub ich układów nie są już tak ewidentne. Zwraca uwagę także fakt, że po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych. W wielu aspektach działań niepożądanych oraz oceny skuteczności leczenia pierwszej linii podkreśla się konieczność indywidualnej u każdego chorego oceny przeciwwskazań lub potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem anagrelidu przed rozpoczęciem leczenia. Zasadność stosowania anagrelidu może i powinna podlegać także nadzorowi oraz kontroli po linii merytorycznej (konsultant krajowy i konsultanci wojewódzcy w dziedzinie hematologii). Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu, co ze względu na jego cenę mogłoby spowodować ograniczenie dostępności tej technologii dla większości pacjentów, u których zaistniałyby tego typu wskazania. Zwrócono na to uwagę w opinii eksperckiej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z NFZ terapię anagrelidem zastosowano w roku 2012 u 35 chorych we wskazaniu D.45 oraz u 18 chorych we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Dane z pierwszych 7 miesięcy 2013 wskazują na nieznaczny wzrost w tym zakresie, przede wszystkim we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Są to liczby kilkukrotnie niższe od liczb określonych szacunkowo w opinii eksperckiej i w ich kontekście należy oceniać potencjalne koszty stosowanej technologii.”

### 2.3.2. Komparatory

Hydroksymocznik (hydroksykarbamid, HU), interferon, afereza, leki antyagregacyjne.

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

Ekspert	Stanowisko
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C92.1</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	W przewlekłej białaczce szpikowej stosuje się najczęściej na początku hydroksymocznik, celem obniżenia komórkowości jeżeli jest nadmierna, a następnie inhibitory kinaz tyrozynowych.

#### 2.3.2.1. 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
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C92.1</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Konsultant	Na razie nie ma

Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	
-------------------------------------	--

### 2.3.2.2. 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
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C92.1</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	Najtańsza technologia; w leczeniu towarzyszącej przewlekłej białaczce szpikowej nadpłytkowości to hydroksymocznik, ale nie zawsze skuteczna.

### 2.3.2.3. 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
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C92.1</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	Najskuteczniejsze w przewlekłej białaczce szpikowej są inhibitory kinaz, a w towarzyszącej nadpłytkowości hydroksymocznik, a kiedy on nieskuteczny próbować anagrelid.

### 2.3.2.4. 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
<b>Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	Danych dotyczących badań zastosowania anagrelidu w nadpłytkowości w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej nie ma.

### 2.3.2.5. 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: 6.11.2013 r.)

### 3. Opinie ekspertów

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

Ekspert	Stanowisko
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C92.1</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	Nie ma danych na temat prób klinicznych dotyczących leczenia anagrelidem w przewlekłej białaczce szpikowej, natomiast uważam, że przejściowo zastosowanie tego leku jest uzasadnione. Dotyczy to sytuacji kiedy nadpłytkowość występująca w tej chorobie nie ulega zmniejszeniu po leczeniu cytostatycznym.

## 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

### 4.1. Rekomendacje kliniczne(7)

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną opartą o opinie ekspertów 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.

### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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.

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, Thromboreductin, Xagrid, Agrylin.

Data ostatniego wyszukiwania: 31. października 2013 r.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce (21)

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.

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 24 października 2013 r. oraz przeszukano bazy badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Current Controlled Trials) na dzień 31 października 2013 r.

Strategia wyszukiwania: 9.1.

Diagram PRISMA: **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 11 opisów przypadków i badań obserwacyjnych dotyczących terapii ICD-10: C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa, za pomocą anagrelidu. Nie odnaleziono dowodów o wyższej wiarygodności.

W dniu 31. października 2013 r. przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako zapytanie wykorzystano „Anagrelide”. Łącznie odnaleziono 18 rekordów dotyczących badań nad anagrelidem, z czego żaden nie odnosił się do stosowania leku w analizowanym wskazaniu.

##### 6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Opisy przypadków i badania obserwacyjne.

Doniesienia uporządkowano wg daty publikacji. Pogrubiono liczbę pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML), pogrubione tytuły wskazują badania z najliczniejszą grupą chorych.

D'Adda 2008 (8)

Retrospektywne badanie obserwacyjne 13 pacjentów cierpiących na różne zaburzenia mieloproliferacyjne, leczonych w drugiej linii hydroksymocznikiem (HU) i anagrelidem (ANA). Średnia wieku wynosiła 66,7 lat, 10 mężczyzn i 3 kobiety. Pacjenci cierpieli na: nadpłytkowość samoistną (7, u 3 z nich wystąpiła mielofibroza), czerwienicę prawdziwą (3, u 1 z nich wystąpiła mielofibroza), przewlekłą białaczkę szpikową w fazie akceleracji (**CML, 2 osoby**) oraz idiopatyczną mielofibrozę (1). Mediana okresu obserwacji wynosiła 57 miesięcy (15-219). Przed rozpoczęciem leczenia HU z ANA, w pierwszej linii leczenia stosowano: upusty krwi, interferon, HU, imatynib, busulfan i arabinozyd cytozyny. HU był stosowany u wszystkich. Uczestnicy cierpieli na trombocytozę (liczba płytek krwi [PLTs] wynosiła średnio  $948.9 \times 10^9/L$ ), mediana dawki HU wynosiła 1,5 g/dzień (0,5-3).

Pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie akceleracji:

1. Kobieta w wieku 57 lat, z czynnikami ryzyka zaburzeń kardiologicznych, bez poważnych epizodów zdarzeń zylnych. Przed rozpoczęciem leczenia HU+ANA była leczona: HU (3g/dzień), imatynibem, interferonem oraz arabinozydem cytozyny. Od diagnozy do rozpoczęcia terapii HU+ANA minęło 104 miesiące. Parametry hematologiczne przed leczeniem HU + ANA:
  - Hb – 12,5 g/L
  - WBC –  $4,52 \times 10^9/L$
  - PLTs –  $866 \times 10^9/L$
2. Kobieta w wieku 79 lat, z czynnikami ryzyka zaburzeń kardiologicznych oraz poważnymi epizodami zdarzeń zylnych. Przed rozpoczęciem leczenia HU+ANA była leczona HU (2 g/dzień) i imatynibem. Od diagnozy do rozpoczęcia terapii HU+ANA minęło 15 miesięcy. Parametry hematologiczne przed leczeniem HU + ANA:
  - Hb – 9,8 g/L
  - WBC –  $4,4 \times 10^9/L$

- PLTs –  $2200 \times 10^9/L$

Początkowa dawka ANA wynosiła 0,5-5 mg/dzień i była podawana z zmniejszoną dawką HU, mediana 1g/dzień (0,25-2). Po medianie 1 miesiąca (0,5-4) terapii dwulekowej wystąpiły następujące zmiany w parametrach hematologicznych w porównaniu do stosowania HU w monoterapii (średnie dane dla wszystkich pacjentów):

- PLTs:  $507.5 \times 10^9/L$  vs.  $948.9 \times 10^9/L$  ( $P = 0.013$ );
- WBC:  $8.392 \times 10^9/L$  vs.  $5.047 \times 10^9/L$  ( $P = 0.039$ );
- Hb: 11.28 g/dL vs. 10.15 g/dL ( $P = 0.026$ ).

Na podstawie decyzji lekarzy u 7 pacjentów po medianie 1,5 miesiąca zaprzestano podawania HU i leczenie kontynuowano ANA w monoterapii (5 pacjentów), natomiast u pacjentów z CML razem z imatynibem. W trakcie terapii dwulekowej średnia dawka HU była u wszystkich pacjentów niższa niż w monoterapii i wynosiła od 0,5 do 1,75 g/dzień. Anagrelid podawano w dawce od 0,5 do 3 mg/dzień.

Fontana 2008 (9)

**Opis 3 pacjentów**, u których wystąpiła przewlekła białaczka szpikowa po przeszczepie. U jednej pacjentki w trakcie leczenia zastosowano anagrelid. U 54 letniej kobiety z nadciśnieniem i przewlekłą niewydolnością nerek w 1998 roku wykonano transplantację nerek. W trakcie dalszej terapii otrzymywała takrolimus, mykofenolan i metyloprednizolon. W 2003 roku zdiagnozowano przewlekłą białaczkę szpikową. Rozpoczęto leczenie ANA, które obniżyło liczbę płytek krwi (PLTs =  $1\ 028 \times 10^9/L$  vs.  $365 \times 10^9/L$ ), jednak nie zahamowało wzrostu ilości białych krwinek (WBC =  $17\ 200/\mu L$  vs.  $87\ 540/\mu L$ ). Rozpoczęto leczenie imatynibem, co obniżyło ilość białych krwinek do normalnego poziomu (WBC =  $4\ 340/\mu L$ ). Stan pacjentki przez kolejne 4 lata był dobry i pozwalał na zachowanie aktywności życiowej.

Cesar 2006 (10)

**Opis przypadku** 63 letniej kobiety, u której pierwotnie zdiagnozowano trombocytopenię (brak genu fuzyjnego BCR/ABL) i rozpoczęto leczenie HU (1 g/dzień). Po roku w celu zachowania prawidłowej ilości płytek krwi, konieczne było stopniowe zwiększanie dawki leku, do 2 g/dzień po 5 latach leczenia. Gdy taka dawka przestała być efektywna, zmieniono lek na ANA, lecz nie zahamował on wzrostu PLTs (po trzech tygodniach  $1\ 430 \times 10^9/L$  vs  $2\ 170 \times 10^9/L$ ). Przeprowadzono badanie genetyczne i zdiagnozowano przewlekłą białaczkę szpikową (odnaleziono gen fuzyjny BCR/ABL). Leczenie zmieniono na imatynib (400 mg/dzień) i po miesiącu PLTs wynosił  $310 \times 10^9/L$ . Obniżono dawkę imatynibu do 300 mg/dzień. W chwili publikacji PLTs wynosił  $229 \times 10^9/L$ .

### Fruchtman 2005 (11)

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  $<600\ 000/\mu L$ . 2251 pacjentów cierpiało na PE, 462 na PV, **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 (12)

Badanie kliniczne II fazy opisujące skuteczność ANA w leczeniu **38 pacjentów** z trombocytopenią w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej, opornych na terapię 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 ( $4 \times 0,5$  mg), a następnie dostosowywano w celu uzyskania odpowiedzi: obniżenia PLTs do poziomu  $\leq 600\ 000/\mu L$ . 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  $\leq 600\ 000/\mu L$  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  $1\ 237\ 000/\mu L$ . Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 27 pacjentów (71%). Wśród wszystkich pacjentów średnia PLTs po zastosowaniu leczenia wynosiła  $250\ 000 \pm 360\ 400/\mu L$ . 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  $600\ 000/\mu L$ . Mediana czasu najsilniejszej odpowiedzi na leczenie u wszystkich pacjentów wynosiła 7,1 tygodnia.

Tsimeridou 2003 (13)

Retrospektywny opis pacjentów cierpiących na CML lub z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną (MPD) z trombocytopenią, leczonych ANA z imatynibem. Do badania włączono 22 pacjentów leczonych w latach 1998 – 2002

w M.D. Anderson Cancer Center: **18 osób z CML** (16 w fazie przewlekłej, 2 w fazie akceleracji), 1 z idiopatyczną metaplastazją szpikową (AMM), 2 z nadpłytkowością samoistną i jeden z MPD. Mediana wieku wynosiła 57 lat (26-82). Mediana dawki imatynibu wynosiła 400 mg/dzień (300-800), mediana dawki ANA wynosiła 1,5 mg/dzień (0,5-4). Dla CML sprawdzano następujące punkty końcowe: odpowiedź cytogenetyczną (całkowita – brak Ph-pozytywnych komórek w krwi i szpiku, częściowa 1-34% Ph-pozytywnych komórek w krwi i szpiku, mała – 35-90% Ph-pozytywnych komórek w krwi i szpiku) oraz całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR normalizacja liczby oraz typu krwinek w krwi obwodowej i zanik wszystkich objawów CML przez co najmniej 4 tygodnie).

16 pacjentów z CML (15 faza przewlekła, 1 faza akceleracji) uzyskało CHR. Mediana czasu do CHR wynosiła 0,8 miesiąca (0,4-4,3). 9 pacjentów z CML uzyskało odpowiedź cytogenetyczną (8 całkowitą, 1 częściową). Pacjenci cierpiący na pozostałe schorzenia nie wykazali odpowiedzi na leczenie.

Do momentu publikacji badania mediana follow-up żyjących pacjentów wynosiła 17 miesięcy (2-35). Zmarło dwoje chorych: jeden pacjent z CML w drugiej fazie przewlekłej z powodu sepsy, natomiast drugi z CML w późnej fazie przewlekłej z powodu krwawienia do mózgu. Nie osiągnęli oni mediany przeżycia. Całkowite przeżycie 2-letnie wynosiło 88%, w przypadku pacjentów z CML 86%. Niepowodzenie leczenia wystąpiło u 5 z 16 pacjentów którzy osiągnęli wcześniej CHR. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 31 miesięcy, natomiast 2 letnie przeżycie bez progresji osiągnęło 71% pacjentów z CML.

Gora-Tybor 2000 (14)

**Opis przypadku** 29 letniej ciężarnej z rozpoznąną przewlekłą białaczką szpikową. Początkowo zastosowano interferon  $\alpha$ , dzięki czemu zmniejszono PLTs do 1 000 G/l, uzyskano normalizację liczby i wzoru odsetkowego leukocytów oraz zmniejszono rozmiar śledziony. W 40 tygodniu ciąży chora urodziła siłami natury zdrowe dziecko. Po porodzie utrzymywały się krwawienia z dróg rodnych i nastąpił gwałtowny wzrost PLTs. Zastosowano trombocytopenię leczniczą, a następnie włączono leczenie HU i ANA.

Trapp 1998 (15)

Badanie obserwacyjne **12 pacjentów z CML** u których wystąpił w przebiegu choroby wzrost PLTs. Zastosowano u nich obok standardowego leczenia (interferon  $\alpha$  i HU), ANA. Leczonych było 5 kobiet oraz 7 mężczyzn. Mediana wieku wynosiła 58 lat. Mediana PLTs przed podaniem ANA wynosiła 2 000 000/ $\mu$ l (970 000-3 600 000). Siedmiu pacjentów miało przed leczeniem komplikacje krwotoczne.

U wszystkich pacjentów wystąpiła hematologiczna odpowiedź na leczenie (PLTs < 600 000). Mediana PLTs po leczeniu ANA wynosiła 343 000/ $\mu$ l. Mediana dawki ANA koniecznej do uzyskania odpowiedzi na leczenie, a następnie jej utrzymanie przez co najmniej 4 tygodnie, wynosiła 1,9 mg/dzień. W trakcie leczenia nie występowały komplikacje krwotoczne.

Mediana okresu leczenia wynosiła 11 miesięcy, do momentu publikacji leczonych ANA było 5 pacjentów, natomiast u 7 leczenie przerwano z powodu: przeszczepu szpiku, osteomyelofibrozy, przełomu blastycznego oraz na ich prośbę.

Wirth 1998 (16)

**Opis przypadku** 54 letniej kobiety cierpiącej na CML. W wyniku standardowego leczenia (HU 3g/dzień). Po roku leczenia PLTs wzrósł do 1 300 000/ $\mu$ l i dodatkowo powstały owrzodzenia w dolnych częściach obu nóg. Rozpoczęto leczenie ANA (2 mg/dzień) natomiast dawkę HU zmniejszono do 1,5 g/dzień. Poziom PLTs zaczął spadać i przy poziomie 425 000/ $\mu$ l zaprzestano podawania HU. Po 11 dniach nastąpiła normalizacja poziomu PLTs (267 000/ $\mu$ l). Kontynuowano leczenie ANA w dawce 1 mg/dzień. Owrzodzenia nóg zaczęły się leczyć po 2 tygodniach, pełne wyleczenie nastąpiło po 5 miesiącach.

McCune 1997 (17)

**Opis przypadku** 43 letniej kobiety u której zdiagnozowano CML. PLTs wynosił 5 780 000/ $\mu$ l. W pierwszej linii leczenia zastosowano HU w dawce 2 g/dzień. Po 3 dniach poziom PLTs nie zmienił się i dawka HU została zwiększona do 4 g/dzień. Po 7 dniach leczenia PLTs wynosił 4 870 000/ $\mu$ l. Zaprzestano leczenia HU i zastosowano plazmaferezę, dzięki czemu PLTs został obniżony do 1 225 000/ $\mu$ l. Po dwóch dniach od zabiegu PLTs wynosił 1 306 000/ $\mu$ l. Terapię ANA rozpoczęto dzień po pierwszej plazmaferezie. Dawka wynosiła 2 mg/dzień (4x0,5 mg). Po dwóch dniach leczenia ANA przeprowadzono drugi zabieg, PLTs spadł z 1 332 000/ $\mu$ l do 654 000/ $\mu$ l. W ciągu kolejnych 4 dni PLTs wzrósł do 846 000/ $\mu$ l, a 7 dnia stosowania ANA wynosił 709 000/ $\mu$ l. Zwiększono dawkę ANA do 2,5 mg/dzień. 10 dnia leczenia ANA, PLTs wynosił 187 000/ $\mu$ l i dawkę leku zmniejszono do 2 mg/dzień. 11 dnia PLTs wynosił 107 000/ $\mu$ l i dawkę ANA zmniejszono do 1,5 mg/dzień. PLTs nadal spadał i przy wartości 49 000/ $\mu$ l odstawiono lek. Po tygodniu PLTs wzrósł do 497 000/ $\mu$ l i wznowiono leczenie ANA w dawce 2 mg/dzień. Po tygodniu PLTs wzrósł do 913 000/ $\mu$ l i zwiększono dawkę leku do 2,5 mg/dzień. Po tygodniu PLTs spadł do 111 000/ $\mu$ l. Dawkę ANA zmniejszono do 1,5 mg/dzień i kontynuowano leczenie przez 21 tygodni. W Tm czasie PLTs wynosił od 175 000/ $\mu$ l do 277 000/ $\mu$ l.

**Balduini 1992 (18)**

Badanie obserwacyjne 8 pacjentów (5 z PT, **2 osoby z CML**, 1 z trombocytozą nieokreśloną [IMF]), u 6 pacjentów przed podaniem anagrelidu stosowano inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Średni czas terapii wyniósł 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/ $\mu$ l. Średnia ilość PLTs spadła do poziomu <400 000/ $\mu$ l.

**6.1.2.2. Bezpieczeństwo****ChPL (6)**

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 obserwacyjne**

Kim 2011 (19) (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 ANA, natomiast 43,3% osób leczono z pomocą HU. Średnia wieku grupy leczonej ANA wynosiła 61 lat (19-84) natomiast w drugim ramieniu 57 lat (14-84). W grupie ANA 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 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 ANA 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 ANA. Wśród 46 pacjentów leczonych ANA, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami, u 10 (21,7%) wystąpił średni lub ciężki białkomocz, a u 9 wystąpiła kwasica kanalików nerkowych.

**Raghavan 2011 (20)**

Opis przypadku wystąpienia ostrego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych u pacjentki po rozpoczęciu leczenia ANA. Chora na CML przez siedem lat jako leczenie stosowała HU. Pomimo stosowania się do zalecanego leczenia poziom PLTs wzrósł z 638 000/ $\mu$ l do 1 400 000/ $\mu$ l. Do terapii dodano ANA. Po 7 dniach pojawiły się objawy alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Podjęte działania diagnostyczne potwierdziły, iż powodem choroby jest działanie niepożądane ANA. Zaprzestano leczenia ANA i HU i podano kortykosteroidy, co zaowocowało zdecydowaną poprawą stanu zdrowia.

**D'Adda 2008 (8)**

W badaniu uczestniczyło 13 pacjentów. Odnotowano następujące działania niepożądane: obrzęk obwodowy (1), niestrawność i wzdęcia (1), biegunka (2), dojelitowe krwawienie z wrzodów dwunastnicy (1), polipy jelitowe (1) oraz angiodyspłazję żołądka. Leczenie HU przerwano u jednego pacjenta po 26 miesiącach z powodu wrzodów skóry, natomiast leczenia ANA przerwano po 40 miesiącach z powodu niewystarczającej kontroli hematologicznej. W trakcie terapii dwulekowej zmarło dwoje pacjentów: jeden z powodu niewydolności serca związanej z wcześniej obecną kardiomiopatią, która nie pogorszyła się w trakcie 30 miesięcy leczenia HU z AMA, drugi z powodu niewydolności oddechowej związanej z obturacyjną chorobą płuc.

**Silver 2005 (12)**

W badaniu uczestniczyło 38 pacjentów. Wystąpiły następujące działania niepożądane: gastrologiczne (14), bóle i zawroty głowy (11), palpacje serca (6), zatrzymanie płynów (3), bóle w klatce piersiowej/duszności (1), bóle mięśniowo-szkieletowe (7). 3 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

**Tsimberidou 2003 (13)**

W badaniu uczestniczyło 22 pacjentów. Wystąpiły następujące działania niepożądane o nasileniu 3 i 4 stopnia: trombocytopenia (3; 14%), neutropenia (2; 9%), wysypka (1; 5%), wzrost wagi (1; 5%), obrzęki obwodowe (1; 5%), hiperurykemia (1; 5%). Niehematologiczne działania niepożądane 1 i 2 stopnia obejmowały: obrzęki obwodowe (7;32%), zmęczenie (7;32%), obrzęki wokół oczu (5; 23%), wysypkę skórą (5; 23%), bóle stawów (5; 23%), bóle głowy (3; 14%), nudności/wymioty (2; 9%), skurcze mięśni (2; 9%), wzrost wagi (2; 9%) oraz biegunki (1; 5%).

**Trapp 1998 (15)**

Działania niepożądane wystąpiły u 3 z 12 pacjentów: bóle głowy (1), tachykardia (1), palpacje (1) oraz zatrzymanie płynów (1). U jednego z chorych z ich powodu konieczne było zaprzestanie leczenia.

Balduini 1992 (18)

U 4 z 8 pacjentów nastąpił spadek poziomu hemoglobiny > 1g/dl .Wartość wróciła do normy po zaprzestaniu leczenia anagrelidem. Oprócz tego występowały: bóle głowy, tachykardia, nudności i biegunka.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert wypowiedział się pozytywnie na temat finansowania preparatu anagrelid w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.

Tabela 9. Przesłanki za finansowaniem wskazane przez ekspertów

Ekspert	Stanowisko
<b>Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: C92.1</b>	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Hematologii	Nie ma danych na temat prób klinicznych dotyczących leczenia anagrelidem w przewlekłej białaczce szpikowej, natomiast uważam, że przejściowo zastosowanie tego leku jest uzasadnione. Dotyczy to sytuacji kiedy nadpłytkowość występująca w tej chorobie nie ulega zmniejszeniu po leczeniu cytostatycznym.

### 7.2. 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 wskazaniu ICD-10: C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa. Oceniany lek jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) – produkt leczniczy Xagrid; inne produkty, np. Thromboreductin, rejestrowane są w procedurze narodowej (jest zarejestrowany w Polsce).

Zlecenie z dnia 02-10-2013 (pismo MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13), 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.).

Za zgodą Ministra Zdrowia wykonano raport skrócony.

#### Problem zdrowotny

##### ICD-10: C92.1 – przewlekła białaczka szpikowa

Są to 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. Jest to rzadka choroba, występująca z częstością 1,25 : 100 000. Rzadko stwierdza się ją u dzieci, pojawia się u osób w wieku średnio 50 lat, z niewielką przewagą mężczyzn.

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz/CML) to choroba spowodowana 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.

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.

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.

#### Opis wnioskowanej technologii

Xagrid, Thromboreductin (anagrelid);



Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe;

Kod ATC: L01 XX35;

Substancja chemiczna: anagrelid;

Xagrid: 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. Nie odnaleziono informacji o dacie dopuszczenia i rejestracji produktu Thromboreductin.

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.

### **Alternatywne technologie medyczne**

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

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 11 opisów przypadków i badań obserwacyjnych dotyczących terapii przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10:C92.1) za pomocą anagrelidu.

Wyniki dwóch najliczniejszych badaniach obserwacyjnych (Silver 2005 (12), Fruchtman 2005 (11)) bez grupy kontrolnej sugerują skuteczność anagrelidu 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).

### **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 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.

### **Rekomendacje kliniczne**

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.

### **Rekomendacje refundacyjne**

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.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

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



## 8. 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 - O'Brien, Chronic Myelogenous Leukemia, Clinical Practice Guidelines in Oncology, J Natl Compr Canc Netw 2012;10:64-110;
8. D'Adda 2008, The combined use of hydroxyurea and anagrelide allows satisfactory hematologic control in patients with chronic myeloproliferative disorders and thrombocytosis: a report on 13 patients with poor tolerance to hydroxyurea monotherapy, Leukemia & Lymphoma, November 2008; 49(11): 2216–2218;
9. Fontana V, Atypical chronic myeloid leukemia following organ transplants, Clin Transplant 2008; 22: 258–261;
10. Cesar J.M, Emergence of chronic myelogenous leukemia in a patient with primary thrombocythemia and absence of BCR/ABL rearrangement, Cancer Genetics and Cytogenetics 167 (2006) 74–77;
11. Fruchtmann SM, Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders, Leukemia Research 29 (2005) 481–491;
12. Silver RT, Anagrelide is effective in treating patients with hydroxyurea-resistant thrombocytosis in patients with chronic myeloid leukemia, Leukemia (2005) 19, 39–43;
13. Tsimberidou AM, Anagrelide and imatinib mesylate combination therapy in patients with chronic myeloproliferative disorders, Cancer Chemother Pharmacol (2003) 52: 229–234;
14. Gora-Tybor J, Przewlekła białaczka szpikowa u ciężarnej- problemy terapeutyczne. Opis przypadku, Acta Haematologica Polonica, 2000, 31, Nr 2;
15. Trapp OM, Anagrelide for Treatment of Patients with Chronic Myelogenous Leukemia and a High Platelet Count, Blood Cells, Molecules, and Diseases (1998) 24(2) Jan 31: 9–13;
16. Wirth K, Leg ulceration with associated thrombocytosis: healing of ulceration associated with treatment of the raised platelet count, British Journal of Dermatology 1998; 138; 533-535;
17. McCune JS, Precipitous Fall in Platelet Count with Anagrelide: Case Report and Critique of Dosing Recommendations; Pharmacotherapy 1997;17(4):822-826);
18. Balduini CL, Effect of anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders. Haematologica 1992; 77:40-3;
19. Kim YK, Renal Adverse Effect of Anagrelide in Patients with Myeloproliferative Neoplasms, Myeloproliferative Syndromes Online Publication;
20. Raghavan M, Severe hypersensitivity pneumonitis associated with anagrelide, Ann Pharmacother. 2003 Sep;37(9):1228-31.;
21. Program lekowy MZ b.16

## 9. Aneksy

### 9.1. Strategie wyszukiwania

PubMed

Tabela 10. Strategia wyszukiwania PubMed dnia 24.10.2013

Nr.	Zapytanie	Wynik
10	Search (((((((xagrid[Title/Abstract]) OR (((bmy 26538 01[Title/Abstract]) OR bmy 2653801[Title/Abstract]) OR bmy26538 01[Title/Abstract]) OR bmy2653801[Title/Abstract])) OR (((BL 4162A[Title/Abstract]) OR Agrelin[Title/Abstract]) OR Agrylin[Title/Abstract]) OR anegrilide[Title/Abstract]) OR BL 4162 A[Title/Abstract]) OR BL4162A[Title/Abstract])) OR Anagrelid*[Title/Abstract]) OR "anagrelide"[Supplementary Concept])) AND (((Leukem*[Title/Abstract]) AND Chroni*[Title/Abstract]) AND ((Myeloi*[Title/Abstract]) OR Myelogeno*[Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid, Chronic, Atypical, BCR-ABL Negative"[Mesh]))	38
9	Search (((Leukem*[Title/Abstract]) AND Chroni*[Title/Abstract]) AND ((Myeloi*[Title/Abstract]) OR Myelogeno*[Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid, Chronic, Atypical, BCR-ABL Negative"[Mesh]))	23146
8	Search ((Leukem*[Title/Abstract]) AND Chroni*[Title/Abstract]) AND ((Myeloi*[Title/Abstract]) OR Myelogeno*[Title/Abstract])	16923
7	Search (Myeloi*[Title/Abstract]) OR Myelogeno*[Title/Abstract]	71600
6	Search Myeloi*[Title/Abstract]	60356
5	Search Myelogeno*[Title/Abstract]	13611
4	Search Chroni*[Title/Abstract]	813820
3	Search Leukem*[Title/Abstract]	175914
2	Search "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid, Chronic, Atypical, BCR-ABL Negative"[Mesh]	14934
1	Search (((((((xagrid[Title/Abstract]) OR (((bmy 26538 01[Title/Abstract]) OR bmy 2653801[Title/Abstract]) OR bmy26538 01[Title/Abstract]) OR bmy2653801[Title/Abstract])) OR (((BL 4162A[Title/Abstract]) OR Agrelin[Title/Abstract]) OR Agrylin[Title/Abstract]) OR anegrilide[Title/Abstract]) OR BL 4162 A[Title/Abstract]) OR BL4162A[Title/Abstract])) OR Anagrelid*[Title/Abstract]) OR "anagrelide"[Supplementary Concept]))	304

EmBase (OVID)

Tabela 11. Strategia wyszukiwania EmBase (OVID) dnia 24.10.2013

Nr.	Zapytanie	Wynik
1	exp anagrelide/	1029
2	"Anagrelid*".ti,ab,kw.	435
3	BL 4162A.ti,ab,kw.	0
4	BL 4162 A.ti,ab,kw.	0
5	BL4162A.ti,ab,kw.	0
6	Agrelin.ti,ab,kw.	7
7	Agrylin.ti,ab,kw.	11
8	anegrilide.ti,ab,kw.	0
9	xagrid.ti,ab,kw.	12
10	"bmy 26538 01".ti,ab,kw.	0

11	"bmy26538 01".ti,ab,kw.	0
12	bmy 2653801.ti,ab,kw.	0
13	bmy2653801.ti,ab,kw.	0
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1055
15	exp chronic myeloid leukemia/	26878
16	"Leukem*".ti,ab,kw.	166146
17	"Chroni*".ti,ab,kw.	879755
18	"Myelogeno*".ti,ab,kw.	13655
19	"Myeloi*".ti,ab,kw.	72791
20	18 or 19	83619
21	16 and 17 and 20	19791
22	15 or 21	32402
23	14 and 22	198

## 9.2. Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań

Rysunek 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji

