



Rekomendacja nr 151c/2014

z dnia 16 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów, świadczenie obejmujące podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), realizowane w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” nie powinno być finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 127/2014 z dnia 12 maja 2014 r. zasadnym jest objęcie refundacją leków zawierających anagrelid we wskazaniu odmiennym niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, tj. określonym kodem ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku) w ramach katalogu chemioterapii, zamiast w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

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 metaplazji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik-krew) uwalniają do krwi młode komórki.

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplazją 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

Opis wnioskowanego świadczenia

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Specyficzny mechanizm działania anagrelidu, polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi, nie został jeszcze w pełni zrozumiany, chociaż na podstawie informacji z badań in vitro i in vivo potwierdzono wybiórcze oddziaływanie anagrelidu na płytki krwi.

W badaniach in vitro megakariocytopoezy u ludzi ustalono, że działanie anagrelidu, hamujące tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidii. Dowody na podobne działanie in vivo zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

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

Skuteczność kliniczna

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

Badanie Fruchtman 2005 przedstawia retrospektywną analizę wielośrodkowego, międzynarodowego badania otwartego 3 660 pacjentów cierpiących na zaburzenia mieloproliferacyjne leczonych za pomocą anagrelidu. U 81% pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Dawka leku była dostosowywana indywidualnie w celu osiągnięcia poziomu płytek krwi <600 000/ μ l lub obniżenia poziomu o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (definicja całkowitej odpowiedzi na leczenie). Spośród 3 660 pacjentów, u 2 251 pacjentów zdiagnozowano nadpłytkowość samoistną, u 462 czerwienicę prawdziwą, u 521 przewlekłą białaczkę limfatyczną, a u pozostałych 426 pacjentów - inne zaburzenia mieloproliferacyjne. Analizę skuteczności przeprowadzono w podziale na grupy obejmujące pacjentów z diagnozą nadpłytkowości samoistnej i diagnozą inną niż nadpłytkowość samoistna (czerwienica prawdziwa, przewlekła białaczka szpikowa, inne nowotwory mieloproliferacyjne).

Analizę danych przeprowadzono w podziale na dwie grupy: „Safety Population”, która obejmowała wszystkich pacjentów, dla których były dostępne dane po wstępnej ocenie ich stanu, oraz „Efficacy Evaluable”, obejmującej pacjentów z grupy „Safety Population”, dla których były dostępne dowody

rozpoczęcia terapii anagrelidem i u których bazy (oznaczany w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem terapii) poziom płytek krwi był wyższy niż 650 x 10⁹/l. Liczebność podgrupy „Efficacy Evaluable” (EE) dla populacji pacjentów z innymi nowotworami mieloproliferacyjnym wyniosła 684 pacjentów (208 z czerwienicą prawdziwą, 274 z przewlekłą białaczką szpikową oraz 202 z innymi nowotworami mieloproliferacyjnym). W grupie pacjentów zakwalifikowanych do grupy „inne MPD” (podgrupa EE), odsetek uzyskania całkowitej odpowiedzi wyniósł 60,2% (412/684) (95%CI: 56,6; 63,9). Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 12,4% pacjentów.

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

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

Skuteczność praktyczna

W kilkunastu badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wykazano skuteczność anagrelidu (głównie w odniesieniu do redukcji liczby płytek krwi) w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Na początku leczenia stosowano anagrelid w dawce 1,5 mg/dzień (0,5-4), natomiast podczas leczenia podtrzymującego 2 mg/dzień (1-4).

Bezpieczeństwo stosowania

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

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

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

W badaniu Kim 2011 sprawdzano wpływ działań niepożądanych dotyczących nerek podczas leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych za pomocą anagrelidu (ANA). Interwencję kontrolną stanowiło leczenie hydroksymocznikiem (HU) lub upuszczanie krwi. Po rozpoczęciu leczenia u 24% pacjentów leczonych ANA wzrósł poziom kreatyniny (mediana 1.5 mg/dl [1.4–2.3]), natomiast w drugiej grupie wzrost zanotowano tylko u 7.6% pacjentów (mediana 1.5 mg/dl [1.4–2.0]). Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaburzeń nerkowych w grupie anagrelidu wynosiło 3.89 [C.I: 1.94–7.83; (P=0.000)]. Mediana czasu do wystąpienia tych działań wynosiła 13,8 (0,2-53,4) miesiąca od rozpoczęcia terapii anagrelidem. Wśród 46 pacjentów leczonych anagrelidem, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami, u 10 (21,7%) wystąpił średni lub ciężki białkomocz, a u 9 wystąpiła hiperpotasemiczna kwasica kanalików nerkowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o anagrelid u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: D47.1 (Przewlekła choroba mieloproliferacyjna). Horyzont czasowy ustalono na 4 tygodnie trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest interwał (wynoszący 4 tygodnie), po którym przeprowadzano ocenę skuteczności terapii anagrelidem we włączonych do analizy klinicznej badaniach.

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10: D47.1. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania anagrelidu w populacji pacjentów z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10: D47.1, przedstawiono koszt terapii przypadający na jednego pacjenta. W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania anagrelidu w ramach chemioterapii opartej o podawanie anagrelidu, koszt terapii jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wiązać się będzie z rocznymi nakładami wynoszącymi 22 752,18 PLN w wariantcie podstawowym (dawkowanie 2,0 mg/dobę) i 56 880,46 PLN w wariantcie maksymalnym (dawkowanie 5,0 mg/dobę).

Całkowite nakłady finansowe na refundację anagrelidu w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej, we wskazaniach ICD 10: D47 z rozszerzeniami wyniosły odpowiednio 146 809,98 PLN w 2012 roku i 145 729,63 PLN w okresie sty-lip 2013 roku.

Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający anagrelid jest finansowany w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”. Cena hurtowa brutto wynosi 1 562,65 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania anagrelidu w terapii analizowanych wskazań (McMullin 2005 – General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, Nicolaidis 2005 - European Genetics Foundation, Matthews 2008 - Hematology Disease Site Group, Harrison 2010 - British Committee for Standards in Haematology, Barbui 2011 – European LeukemiaNet, Reilly 2012 British Committee for Standards In Haematology). Jest on wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych.

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

Rekomendacja HAS 2005 (Francja) zaleca refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne. Wysokie ryzyko jest definiowane jako: Wiek powyżej 60 lat; Liczba płytek krwi $>1\ 000\ 000/\mu\text{l}$; historia epizodów zakrzepowo-krwotocznych. Zaproponowany poziom refundacji: 100%. Rekomendacja została utrzymana w decyzji wydanej w 2011.

Negatywna rekomendacja refundacyjna SMC 2005 (Szkocja) wskazywała na brak efektywności kosztowej anagrelidu we wskazaniu redukcja podwyższonego poziomu płytek krwi u pacjentów „z ryzykiem” w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, którzy nie tolerują obecnej terapii lub u których obecna terapia nie pozwoliła na uzyskanie redukcji płytek krwi do akceptowalnego poziomu. Wnioskodawca odwołał się od tej decyzji. Ponowna ocena refundacyjna była pozytywna i ostateczna rekomendacja zaleca stosowanie anagrelidu w leczeniu pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5.05.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: ICD-10: D47 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych), D47.0 (guzy histiocytozy i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze), D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku), D47.2 (gammopatia monoklonalna), D47.3 (samoistna trombocytopenia (krwotoczna)), D47.7 (inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych), D47.9 (nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone), w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 179/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”,

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 179/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-20/2014 Anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D47 z rozszerzeniami (D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej