



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Thromboreductin (anagrelidum)**

we wskazaniu ICD-10: **D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze  
środków publicznych leków we wskazaniach innych  
niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Opracowanie: AOTM-OT-434-21/2014

Warszawa, 4 grudnia 2014 r.

**Zastosowane skróty:**

**aCML** – (ang. atypical chronic myeloid leukemia) atypowa przewlekła białaczka szpikowa  
**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**BCSH** - British Committee for Standards in Haematology  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CMML** – (ang. Chronic myelomonocytic leukemia) przewlekła białaczka mielomonocytowa  
**DN** – działanie niepożądane  
**ELN** - European LeukemiaNet  
**EMA** – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja ds. Leków  
**ESMO** – (ang. European Society for Medical Oncology) Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  
**FDA** – (ang. Food and Drug Administration) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków  
**GITMO** - (wł. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) Italian Group for Bone Marrow Transplantation  
**GUS** - Główny Urząd Statystyczny  
**HTA** – (ang. Health Technology Assessment) ocena technologii medycznych  
**JMML** – (ang. Juvenile Myelomonocytic Leukemia) młodzieńcza białaczka mielomonocytowa  
**kkcz** – koncentrat krwinek czerwonych  
**MDS** – (ang. myelodysplastic syndromes) zespoły mielodysplastyczne  
**MPD** – (ang. myeloproliferative disorders) choroby mieloproliferacyjne  
**MPN** - (ang. myeloproliferative neoplasms) nowotwory mieloproliferacyjne  
**MZ** – Ministerstwo Zdrowia  
**NCCN** – National Comprehensive Cancer Network  
**PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  
**SIE** - (wł. Società Italiana di Ematologia) Italian Society of Haematology  
**SIES** - (wł. Società Italiana di Ematologia Sperimentale) Italian Society of Experimental Haematology  
**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	5
2.1.	Problem zdrowotny .....	5
2.2.	Interwencja wnioskowana i komparatory .....	9
2.2.1.	Interwencja .....	9
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	9
2.2.1.2.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
2.3.	Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych .....	14
2.4.	Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów .....	14
2.5.	Komparatory .....	14
2.5.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	14
2.5.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję .....	14
2.5.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	14
2.5.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	14
2.6.	Opis świadczeń alternatywnych .....	14
2.7.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.	Opinie ekspertów .....	14
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	14
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	15
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	15
4.3.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	17
5.	Analiza kliniczna .....	17
5.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	17
5.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	18
5.2.1.	Wyniki skuteczności klinicznej i/lub praktycznej .....	18
5.2.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	18
5.3.	Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe .....	18
6.	Podsumowanie .....	19
6.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	19
6.2.	Kluczowe informacje i wnioski z opracowania .....	19
7.	Piśmiennictwo .....	21
8.	Załączniki .....	21
8.1.	Strategia wyszukiwania publikacji .....	21
8.2.	Diagram PRISMA .....	23

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

26-11-2014  
MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

**Thromboreductin (anagrelidum) kaps., 0,5 mg, 100 kaps, kod EAN: 5909990670154 we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne.**

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Podstawa zlecenia:

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

Oceniana technologia medyczna:

**Thromboreductin (anagrelidum) kaps., 0,5 mg, 100 kaps, kod EAN: 5909990670154**

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

zakwalifikowanym do kodu ICD-10: **D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne** – wskazanie pozarejestacyjne.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2014 r. znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku **Thromboreductin (anagrelidum)** we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu **ICD-10: D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne – wskazanie pozarejestrycyjne**, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), dla którego wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

W celu pozyskania informacji niezbędnych do wykonania niniejszego opracowania, Agencja zwróciła się do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie informacji dotyczących całkowitej liczby pacjentów (z niepowtarzającymi się numerami PESEL) stosujących anagrelidum oraz kosztów refundacji anagrelidum finansowanego we wnioskowanym wskazaniu w latach 2012 – 2014, a także do konsultanta krajowego w dz. hematologii z prośbą o wydanie opinii w przedmiotowej sprawie.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne

##### Definicja

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) są chorobami klonalnymi układu krwiotwórczego, które charakteryzuje nieefektywna hematopoeza i częsta transformacja w ostre białaczki.

##### Klasyfikacja

Obecnie stosuje się dwie klasyfikacje MDS: francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB) z 1982 roku oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku. Do oceny rokowania wśród chorych z zespołami mielodysplastycznymi pod względem czasu przeżycia oraz częstości transformacji w AML stosuje się Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (*International Prognostic Scoring System*, IPSS).

##### Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)

Klasyfikacja FAB została opracowana na początku lat 80. przez grupę lekarzy z wiedzą i doświadczeniem w rozpoznawaniu MDS. Pochodzili oni z Francji (F), Ameryki (A) i Wlk. Brytanii (B); za główne kryterium klasyfikacji w systemie FAB przyjęto odsetek cytoblastów w szpiku kostnym, przy czym mniej niż 2% cytoblastów uznaje się za normę dla zdrowego szpiku kostnego. Klasyfikacja FAB rozróżnia pięć następujących podtypów MDS:

- niedokrwistość oporna na leczenie (RA, *refractory anemia*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, *refractory anemia with ring sideroblasts*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, *refractory anemia with excess blasts*);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (RAEB-t, *refractory anemia with excess blasts in transformation*);
- przewlekła białaczka mielomonocytna (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*).

##### Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

System klasyfikacji WHO chorych na MDS zachował pewne elementy systemu klasyfikacji FAB i rozwinął kategorie podtypów MDS. System WHO nie klasyfikuje CMML, jako rodzaju MDS, ale umieszcza go w ramach nowej kategorii chorób mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.

Klasyfikacja WHO z 2008 roku definiuje poszczególne jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech morfologicznych, immunofenotypowych, genetycznych i innych biologicznych oraz obrazu klinicznego.

**Tabela 1. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r.**

Zespoły mielodysplastyczne	Krew obwodowa	Szpic
Cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (RCUD, <i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i> ): — niedokrwistość oporna na leczenie (RA, <i>refractory anemia</i> ) — neutropenia oporna na leczenie (RN, <i>refractory neutropenia</i> ) — małopłytkowość oporna na leczenie (RT, <i>refractory thrombocytopenia</i> )	Monocytopenia lub duocytopenia* Blasty < 1%	Jednoliniowa dysplazja (≥10% komórek danej linii) < 5% blastów < 15% pierścieniowatych syderoblastów
Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i> )	Niedokrwistość Brak blastów	Dysplazja tylko linii czerwono krwinkowej < 5% blastów > 15% pierścieniowatych syderoblastów
Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i> )	Cytopenia (e)**, *** Blasty < 1% Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów	Dysplazja ≥2 linii komórkowych (> 10% komórek) < 5% blastów Brak pałeczek Auera ± 15% pierścieniowatych syderoblastów
Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, <i>refractory anemia with excess blasts</i> )	RAEB-1: Cytopenia (e) Blasty < 5%** Brak pałeczek Auera < 1 g/l monocytów	RAEB-1: Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 5-9% blastów Brak pałeczek Auera
	RAEB-2: Cytopenia (e) 5–19% blastów Pałeczki Auera (±) < 1 g/l monocytów	RAEB-2: Jedno- lub wieloliniowa dysplazja 10-19% blastów Pałeczki Auera (±)
Zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q ( <i>myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]</i> )	Cytopenia (e) ≤1% blastów***	Dysplazja < 10% komórek jednej lub więcej linii krwiotworzenia Obecność zmian cytogenetycznych potwierdzających rozpoznanie MDS < 5% blastów
Nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny ( <i>myelodysplastic unclassifiable</i> )	Niedokrwistość Prawidłowa lub zwiększona liczba płytek krwi Blasty < 1%	Prawidłowa lub zwiększona liczba megakariocytów z hipolobulacją jąder < 5% blastów Izolowana delecja 5q Brak pałeczek Auera

\* Chorzy z pancytopenią i jednoliniową dysplazją powinni być klasyfikowani jako MDS-U; \*\* chorzy z odsetkiem blastów w szpiku <5% i odsetkiem blastów we krwi 2-4% powinni być klasyfikowani jako RAEB-1. Chorzy z RCUD lub RCMD i odsetkiem blastów we krwi 1% powinni być klasyfikowani jako MDS-U; \*\*\*chorzy z pałeczkami Auera, liczbą blastów we krwi <5% oraz blastów w szpiku <10% powinni być klasyfikowani jako RAEB-2.

MDS – zespół mielodysplastyczny; MDS-U – nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny; MDS del(5q) – zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q; RA – niedokrwistość oporna na leczenie; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; RN – neutropenia oporna na leczenie; RT – małopłytkowość oporna na leczenie.

#### International Prognostic Scoring System (IPSS)

W Międzynarodowym Punktowym Systemie Rokowniczym na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) MDS jest punktowane pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępow choroby lub przekształcenia w AML. IPSS to wynik przydzielany do pewnych wartości. Po pierwsze, odzwierciedla odsetek blastów w szpiku kostnym; po drugie – wyniki cytogeniczne (określenie anomalii chromosomowych) w krwinkach szpiku kostnego i po trzecie – liczbę krwinek oraz inne wyniki badań krwi. Indeks IPSS powstaje z dodania poszczególnych punktów za odsetek cytoblastów, zmiany cytogeniczne oraz wyniki badań krwi i służy do oceny rokowań chorego na MDS.

**Tabela 2. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML.**

Punktacja					
Zmienna prognostyczna	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty w szpiku (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Kariotyp*	Dobry	Pośredni	Zły	-	-
Cytopenia**	0/1	2/3	-	-	-
Kategoria ryzyka (% IPSS)	Ogólny wynik	Mediana przeżycia (lata)	25% transformacji w AML (lata) przy braku leczenia		
Niskie (33)	0	5,7	9,4		
Pośrednio niskie (38)	0,5-1,0	3,5	3,3		
Pośrednio wysokie (22)	1,5-2,0	1,1	1,1		
Wysokie (7)	≥2,5	0,4	0,2		

\* cytogenetyka: „dobry” oznacza wynik prawidłowy, tylko (5q), tylko del(20q), tylko -Y; „zły” oznacza kariotyp złożony (≥3 nieprawidłowości kariotypowe), anomalie chromosomu 7; „pośredni” oznacza inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]; \*\* cytopenie: liczba granulocytów < 1,8 × 10<sup>9</sup>/l, liczba płytek krwi < 100 × 10<sup>9</sup>/l, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl.

### WHO Prognostic Scoring System (WPSS)

W systemie prognostycznym *World Health Organization* (WPSS, *WHO prognostic scoring system*) uwzględniono kategorie morfologiczne klasyfikacji WHO, kategorie cytogenetyczne IPSS oraz zależność lub brak zależności od przetoczeń kkc.

**Tabela 3. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS).**

Punktacja	0	1	2	3
Podtyp MDS wg klasyfikacji WHO z 2008 r.	RCUD, RARS, zespół 5q-	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q)	Inne zmiany	Zaburzenia chromosomu 7. ≥3 nieprawidłowości	-
Zapotrzebowanie na przetoczenia kkc	Bez przetoczeń	Regularne przetoczenia*		
Kategoria ryzyka	Ogólny wynik	Mediana przeżycia (lata)		
Bardzo niskie	0	>10		
Niskie	1	>5		
Pośrednie	2 lub 1 i włóknienie szpiku	4		
Wysokie	3-4 lub 2 i włóknienie szpiku	2		
Bardzo wysokie	5-6 lub 3-4 i włóknienie szpiku	1		

\*Chorzy wymagający przetaczania ≥1 j. kkc/8 tyg.

kkc – koncentrat krwinek czerwonych; MDS – zespoły mielodysplastyczne; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; WPSS – *WHO prognostic scoring system*.

[Szczeklik 2014]

Z uwagi na złożony charakter klasyfikacji zespołów mielodysplastycznych i trudności w przyporządkowaniu konkretnego typu MDS do analizowanego kodu ICD-10 D46.7 należałoby tu również opisać nieklasyfikowalny MDS/MPN, czyli heterogenną grupę chorób, w przebiegu których w momencie rozpoznania spełnione są kryteria MDS/MPN (nakładanie się cech proliferacji i dysplazji) oraz jednocześnie wykluczono CMML, aCML i JMML. Jedną z takich tymczasowo utworzonych jednostek jest niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością (RARS-T, refractory anemia with ringed sideroblasts and thrombocytosis). Charakteryzuje się ona występowaniem odpornej na leczenie niedokrwistości z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, które stanowią 15% lub więcej prekursorów linii czerwono krwinkowej, podobnie jak w przebiegu MDS typu RARS (refractory anemia with

ring sideroblasts). Towarzyszy jej nadpłytkowość ( $\geq 450 \times 10^9 /l$ ) związana z obecnością nieprawidłowych dużych megakariocytów, typowo występujących w nadpłytkowości samoistnej (ET, essential thrombocytaemia) lub we wczesnej fazie mielofibrozy. Nie jest do końca jasne, czy RARS-T jest rzeczywiście odrębną jednostką, czy też reprezentuje wtórne zmiany w przebiegu MDS lub MPN. W jednej z opublikowanych prac, w której podsumowano wyniki badań klinicznych, morfologicznych i molekularnych, autorzy przekonująco udowadniają, że RARS-T może być wariantem ET.

[Prochorec-Sobieszek 2010]

### Epidemiologia

Zapadalność roczna w Europie wynosi 2,1-12,6/100000, a w grupie wiekowej >70 lat – 15-50/100000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60-75 lat. Mężczyźni chorują ~2 razy częściej niż kobiety.

[Szczeklik 2014]

Nie odnaleziono w literaturze danych epidemiologicznych dotyczących analizowanego wskazania tj. innych zespołów mielodysplastycznych.

### Etiologia i patogeneza

W większości przypadków czynnik etiologiczny jest nieznan. Zwiększone ryzyko zachorowania może się wiązać z narażeniem na:

- 1) związki chemiczne – benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów
- 2) metale ciężkie
- 3) dym tytoniowy
- 4) promieniowanie jonizujące
- 5) cytostatyki (t-MDS, *therapy related*)

MDS może się też rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej.

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i apoptozy komórek hematopoezy. Komórkowość szpiku jest prawidłowa lub zwiększona, a mimo to we krwi obwodowej stwierdza się cytopenie. Jest to wynikiem nasilonej apoptozy (związanej z działaniem TNF- $\alpha$ ) i występuje przede wszystkim we „wczesnych MDS”, tj. RA, RARS, RCMD. W postaciach zaawansowanych nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek (RAEB-1 i -2). W rozwoju nieefektywnej hematopoezy podejrzewa się rolę autoreaktywnego klonu limfocytów T oraz niekorzystnego wpływu nasilonej angiogenezy. Progresja MDS do postaci bardziej zaawansowanych wiąże się ze skróceniem długości telomerów, nasiloną metylacją i inaktywacją genu p15<sup>INK4b</sup>, który odgrywa zasadniczą rolę w regulacji cyklu komórkowego.

[Szczeklik 2014]

### Obraz kliniczny

Objawy są niecharakterystyczne i związane z:

- 1) niedokrwistością (u większości chorych)
- 2) neutropenią – która jest przyczyną trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i grzybiczych u 10 % chorych
- 3) małopłytkowością – wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, krwawienia (w tym mózgowie).

Powiększenie wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych występuje rzadko.

[Szczeklik 2014]

### Diagnostyka

W rozpoznaniu MDS przeprowadza się następujące badania pomocnicze:

1. Morfologia krwi obwodowej: u ~1/2 chorych pancytopenia, prawie u wszystkich chorych niedokrwistość (zwykle makrocytowa), u większości leukopenia z neutropenią; odsetek blastów 0–19%, nieprawidłowości morfologiczne neutrofilów, małopłytkowość, retikulocytopenia.
2. Badanie szpiku: cechy zaburzeń hematopoezy dotyczących od jednej do wszystkich linii krwinkotwórczych, w niektórych podtypach zwiększony odsetek blastów, w biopsji aspiracyjnej komórkowość szpiku zwykle prawidłowa lub zwiększona, w trepanobiopsji nieprawidłowe rozmieszczenie komórek prekursorowych, czasem włóknienie; w badaniu cytochemicznym w niektórych podtypach obecne złogi żelaza w erytoblastach (patologiczne syderoblasty).
3. Badanie cytogenetyczne; cytometria przepływowa (w razie podejrzenia transformacji w ostrą białaczkę).



4. Inne badania laboratoryjne: zwiększone stężenie żelaza w surowicy, zwiększone stężenie hemoglobiny płodowej HbF.

[Szczeklik 2014]

Identyfikacja genów istotnych w patogenezie MDS jest trudna. Znaczenie wykrywanych zmian molekularnych w MDS nie zostało ostatecznie wyjaśnione. Do jednej z częściej występujących zmian należy mutacja *JAK2*, która jest charakterystyczna dla nowotworów mieloproliferacyjnych (czerwienica, nadpłytkowość), wykrywa się ją u 5% chorych na MDS. Występuje ona u 50% chorych na niedokrwistość oporną na leczenie z pierścieniowatymi syderoblastami i nadpłytkowością zaliczaną do zespołów MDS/MPD (myelodysplastic syndromes / myeloproliferative disorders).

[Dmoszyńska 2011]

### Leczenie i jego cele

Cele leczenia MDS to wyleczenie lub poprawa jakości życia, kontrola objawów związanych z cytopenią krwi obwodowej i zmniejszenie odsetka chorych z progresją do ostrej białaczki.

Wybór metody leczenia zależy od ogólnej wydolności i wieku chorego oraz kategorii ryzyka wg klasyfikacji IPSS (odsetek blastów w szpiku, kariotyp, liczba cytopenii).

1. Leczenie postaci wczesnych: u chorych o pośrednim/małym ryzyku wg IPSS obejmuje podawanie czynników stymulujących erytropoezę (+/- G-CSF), leków immunosupresyjnych (ATG, cyklosporyna), talidomidu, lenalidomidu.
2. Leczenie intensywne: chemioterapia skojarzona (leki jak w ostrej białaczce szpikowej), leki demetylujące (azacytydyna, decytabina), allo-HCT (jedyna metoda zapewniająca wyleczenie).
3. Leczenie wspomagające: podstawowa metoda leczenia:
  - a. niedokrwistość → przetoczenia KKCz (preparaty ubogoleukocytarne), leki stymulujące erytropoezę (dobrej odpowiedzi na leczenie można się spodziewać u chorych wymagających miesięcznie <2 j. KKCz, ze stężeniem endogennej erytropoetyny <500 j.),
  - b. neutropenia → G-CSF,
  - c. skaza krwotoczna małopłytkowa → przetoczenia KKP.

[Szczeklik 2014]

Źródło: Raport Nr: AOTM-OT-431-33/2014

## 2.2. Interwencja wnioskowana i komparatory

### 2.2.1. Interwencja

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje o Thromboreductinie (anagrelidum).

Tabela 4. Oceniana interwencja

<b>Substancja czynna</b>	Anagrelidum
<b>Kod ATC</b>	L 01 XX 35
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
<b>Wnioskowane postacie i drogi podania anagrelidum</b>	Thromboreductin (anagrelidum) kaps., 0,5 mg, 100 kaps.
<b>Mechanizm działania</b>	Anagrelid powoduje zależne od dawki zmniejszenie liczby płytek krwi; mechanizm działania nie jest znany. Mechanizm działania jest swoisty gatunkowo dla ludzi, nie ma danych dotyczących działania obniżającego liczbę płytek w żadnym doświadczalnym modelu zwierzęcym. Dlatego zakłada się, że anagrelid działa za pośrednictwem metabolitu, który powstaje w organizmie człowieka. Anagrelid wywiera swoje działanie poprzez zmniejszanie wielkości i ploidii megakariocytów w pomiotocycznej fazie dojrzewania. Anagrelid nie powoduje istotnych zmian dotyczących krwinek białych i parametrów krzepnięcia, obserwowano natomiast niewielkie zmiany dotyczące krwinek czerwonych. Podczas podawania dużych dawek nieterapeutycznych, anagrelid hamuje fosfodiesterazę c-AMP oraz indukowaną przez ADP i kolagen agregację trombocytów.

Źródło: ChPL Thromboreductin

#### 2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych przedmiotowej technologii.

Tabela 5. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelidum) na terenie Polski na podstawie ChPL Thromboreductin.

Nazwa Handlowa, postać, droga podania	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane
Thromboreductin, 0,5 mg kapsułki twarde, podanie doustne	Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH	05.04.2004 r.	<b>Leczenie nadpłytkowości samoistnej.</b> Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od liczby krwinek płytkowych, wieku pacjenta, objawów klinicznych i danych z wywiadu, od szybkości narastania liczby płytek po postawieniu rozpoznania, współistniejących chorób i czynników ryzyka zakrzepów, oraz od obecnie stosowanego leczenia, np. hydroksymocznikiem lub interferonem alfa.

### 2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach i rekomendacjach Agencji dotyczących finansowania substancji czynnej anagrelidum. Dotychczas Agencja nie oceniała Thromboreductinu w ocenianym wskazaniu.

Tabela 6. Wcześniejsza opinia Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa AOTM.

Dokument	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja/opinia Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 215/2013 z dnia 14 października 2013 r. 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”</p> <p>Rekomendacja nr 142/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa AOTM ws usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> 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.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>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 II linię leczenia cytotoredukcyjnego 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 r. wskazują na nieznaczny wzrost w tym zakresie, przede wszystkim we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Są to liczby kilkakrotnie niższe od liczby określonych szacunkowo w opinii eksperckiej i w ich kontekście należy oceniać potencjalne koszty stosowanej technologii.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami i D.47 z rozszerzeniami realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami i D.47 z rozszerzeniami. Zidentyfikowane wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia w większości rekomendują stosowanie anagrelidum we wnioskowanym zakresie wskazań. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika, natomiast po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych. Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu. Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że 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 cytotoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji</p>

		preparatów stosowanej w pierwszej linii i szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. Docelowo zasadne wydaje się umieszczenie leku w ocenianych wskazaniach w katalogu leków stosowanych w chemioterapii.
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 178-184/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47, D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 151 a-g/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D47, D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie świadczenia</b> obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.0 (guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (przewlekła choroba mieloproliferacyjna),</li> <li>• D47.2 (gammopatia monoklonalna),</li> <li>• D47.7 (Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych),</li> <li>• D47.9 (nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślone),</li> <li>• D47 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</li> </ul> <p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D47.3 (nadpłytkowość samoistna (krwotoczna), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</li> </ul> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego anagrelid, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.</p> <p><b>Uzasadnienia</b> <b>Stanowisko 178/2014</b> Podstawowy problem stanowi rzadkość występowania chorób z tej grupy, która uniemożliwia wykonywanie badań klinicznych w większych grupach pacjentów. Trudno jest opracować standardy leczenia mastocytozy, a dostępne dane są ograniczone i oparte na badaniach niewielkich grup pacjentów. Dostępne sposoby leczenia w niewielkim stopniu wpływają na przeżycie pacjentów, a doświadczenia w zakresie przeszczepiania komórek macierzystych są wciąż ograniczone. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazania „Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0)”. Technologiami rekomendowanymi i refundowanymi w przedmiotowym wskazaniu są: dacarbazinum i etoposidum. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodem ICD-10: D47.0. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów stosowania anagrelidu dla danej populacji pacjentów. <b>Stanowisko 179/2014</b> Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 127/2014 z dnia 12 maja 2014 r. zasadnym jest objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną anagrelidum we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. określonym kodem ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku). Brak jest więc uzasadnienia dla finansowania anagrelidu w zakresie „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. <b>Stanowisko 180/2014</b> Standardy postępowania mówią generalnie o braku potrzeby leczenia. U chorych zakłada się długotrwałą obserwację z monitorowaniem parametrów laboratoryjnych oraz objawów klinicznych niezbędnych do uchwycenia ewentualnej progresji. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazania „Gammopatia monoklonalna (D47.2)”. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodem ICD-10: D47.2. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów stosowania anagrelidu dla danej populacji</p>	<p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości <b>Uzasadnienie dla Rekomendacji nr 151: a, b, d, f, g</b> Prezes Agencji, przychyliając 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 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych), realizowane w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” <b>nie powinno być finansowane</b> ze środków publicznych. <b>Uzasadnienie dla Rekomendacji nr 151 c</b> Prezes Agencji, przychyliając 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” <b>nie powinno być finansowane</b> 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”. <b>Uzasadnienie dla Rekomendacji nr 151 e</b> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, <b>uważa za niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych terapii obejmującej podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, z uwagi na udowodnioną w badaniach wysokiej jakości skuteczność anagrelidu, która jest porównywalna z hydroksymocznikiem. Wytyczne kliniczne agencji HTA i międzynarodowych organizacji rekomendują stosowanie anagrelidu we wskazaniu wg kodu ICD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)). Anagrelid zalecany jest</p>

	<p>pacjentów.</p> <p><b>Stanowisko 181/2014</b></p> <p>Dwa spośród włączonych do analizy klinicznej badań było badaniami wysokiej wiarygodności (badania randomizowane). Pozostałe badania charakteryzowały się niższą wiarygodnością (badania obserwacyjne, retrospektywne, studia przypadku/ów). Wykazały one skuteczność leku porównywalną z hydroksymocznikiem. Zidentyfikowane wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia rekomendują stosowanie anagrelidu we wnioskowanym wskazaniu. 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 stosowanych w pierwszej linii i szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. Rekomendacje refundacyjne (HAS 2005, Francja; SMC 2005, Szkocja) zalecają refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne. Odnaleziono jedną publikację, w której autorzy prezentują rozważania na temat koszt-efektywności terapii obejmującej podawanie anagrelidu, hydroksymocznika i interferonu-alfa w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Przeprowadzona analiza nie wykazała przewagi opłacalności terapii anagrelidem nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią hydroksymocznikiem, wykonano więc analizę minimalizacji kosztów. Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie anagrelidu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na cztery tygodnie terapii z perspektywy płatnika publicznego w porównaniu z terapią hydroksymocznikiem.</p> <p><b>Stanowisko 182/2014</b></p> <p>Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodem ICD-10: D47.7. 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. Technologiami rekomendowanymi i refundowanymi w przedmiotowym wskazaniu są: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum. Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania anagrelidu w populacji pacjentów określonych kodem ICD-10: D47.7, przedstawiono koszt terapii przypadający na jednego pacjenta.</p> <p><b>Stanowisko 183/2014</b></p> <p>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazania „Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)”. Technologiami rekomendowanymi i refundowanymi w przedmiotowym wskazaniu są: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodem ICD-10: D47.9. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów stosowania anagrelidu dla danej populacji pacjentów. Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania anagrelidu w populacji pacjentów określonych kodem ICD-10: D47.9 przedstawiono koszt terapii przypadający na jednego pacjenta.</p> <p><b>Stanowisko 183/2014</b></p> <p>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazania „Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47)”. Technologiami rekomendowanymi i refundowanymi w przedmiotowym wskazaniu są: dacarbazinum i etoposidum. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodem ICD-10: D47, w związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów stosowania anagrelidu dla danej populacji pacjentów.</p>	<p>do stosowania w drugiej linii leczenia cytoredukcyjnego w przypadku niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub przy nietolerancji preparatów stosowanych w pierwszej linii leczenia w szczególności u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych. Odnaleziono rekomendacje finansowe zalecają stosowanie anagrelidu u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne. W opinii Prezesa Agencji zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego anagrelid, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.</p>
Opinia Rady	Rada Przejrzystości <b>wyduje pozytywną opinię w sprawie</b>	Niewymagana Opinia Prezesa AOTM

<p>Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelidum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><b>zasadności objęcia</b> refundacją produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Badania naukowe średniej jakości wskazują na skuteczność leku w obniżaniu liczby płytek u pacjentów z czerwieńcą lub nadpłytkowościami innego typu. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, według których anagrelid jest wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym u pacjentów z trombocytozą w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Według British Committee for Standards in Hematology w 2010 r. Anagrelid z kwasem acetylosalicylowym jest zalecany jako druga linia terapii u pacjentów z nadpłytkowością samoistną (poziom rekomendacji Ib, ocena A). European Leukemia Net z 2011 r. wskazuje na mniejsze ryzyko transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową po leczeniu anagrelidem, w porównaniu ze stosowanym w I linii leczenia hydroksymocznikiem. Opinia eksperta Rady Przejrzystości jest zgodna z powyższymi rekomendacjami. Aktualne rekomendacje HAS i SMC zalecają refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 127/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną anagrelidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL</p> <p><u>Komentarz analityka:</u> w tym przypadku zlecenie i opinie dotyczą leku Thromboreductin, kaps., 0,5 mg, 100 kaps., 5909990670154 obecnego w załączniku do zlecenia MZ</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną anagrelidum we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: określonym kodem ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku).</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Badania obserwacyjne oraz pojedyncze badania randomizowane wskazują na skuteczność anagrelidu w leczeniu nadpłytkowości towarzyszącej przewlekłej chorobie układu wytwórczego szpiku i innym chorobom mieloproliferacyjnym. W większości rekomendacji klinicznych anagrelid zalecany jest w drugiej linii leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach nieskuteczności lub nietolerancji preparatów hydroksymocznika, albo innych preparatów stosowanych w pierwszej linii. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne wskazują na korzyści z jego stosowania, szczególnie w grupie chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych. Grupa pacjentów, u których istnieją wskazania do stosowania anagrelidu jest stosunkowo nieliczna, a brak refundacji opiniowanej technologii prowadziłby do poważnego ograniczenia jej dostępności ze względu na wysoką cenę. Należy podkreślić, że w związku z ryzykiem działań niepożądanych stosowanie anagrelidu powinno być prowadzone pod nadzorem osób z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.</p>	Niewymagana Opinia Prezesa AOTM
<p>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)”</p> <p>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</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Nie odnaleziono przekonujących danych w badaniach klinicznych dotyczących wyników leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1). Nie znaleziono również rekomendacji w zakresie finansowania anagrelidum ze środków publicznych w powyższym wskazaniu.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> 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.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>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.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

### **2.3. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano opinii eksperckiej.

### **2.4. Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano opinii eksperckiej.

### **2.5. Komparatory**

#### **2.5.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano opinii eksperckiej.

#### **2.5.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano opinii eksperckiej.

#### **2.5.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano opinii eksperckiej.

#### **2.5.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano opinii eksperckiej.

### **2.6. Opis świadczeń alternatywnych**

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne, finansowane są: busulfanum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, Etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, idarubicin, mercaptopurinum, methotrexatum.

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>.

### **2.7. Liczebność populacji wnioskowanej**

Wg informacji przekazanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia, pismem z dnia 03.12.2014 r., znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC, w okresie od 2012 r. do października 2014 r., liczba pacjentów, dla których rozliczono substancję: anagrelidum w rozpoznaniu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne w ramach programu chemioterapii niestandardowej wyniosła 1, przy wartości zgód wynoszącej 3 094,04 PLN.

Należy mieć na uwadze fakt, że powyższe dane odnoszą się do substancji czynnej anagrelidum (bez wskazania produktu leczniczego), która wchodzi w skład dwóch leków dostępnych na polskim rynku, tj. Thromboreductinu (zleconego do oceny) i Xagridu.

## **3. Opinie ekspertów**

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do konsultanta krajowego w dz. hematologii z prośbą o wydanie opinii w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, nie otrzymano opinii eksperckiej.

## **4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych i refundacyjnych przeprowadzono wyszukiwanie w odpowiednich źródłach internetowych. Szczegółowe informacje dotyczące wyszukiwania przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 28 listopada 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach towarzystw naukowych:

1. PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) - [www.onkologia.zalaczenia.med.pl](http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl);
2. BCSH (British Committee for Standards in Haematology) - [www.bcsghguidelines.com](http://www.bcsghguidelines.com);
3. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – [www.nccn.org](http://www.nccn.org);
4. ESMO (European Society for Medical Oncology) – [www.esmo.org](http://www.esmo.org);
5. ELN (European LeukemiaNet) - [www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org);

baz gromadzących wytyczne kliniczne:

1. NGC (National Guideline Clearinghouse) - [www.guidelines.gov](http://www.guidelines.gov);
2. GIN (Guidelines International Network) - [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net);

oraz

Wykorzystano wyniki wyszukiwania oparte na strategii wyszukiwania badań zastosowanej w analizie klinicznej (patrz Rozdział 8.1. niniejszego opracowania)

W przypadku wyszukiwania dokumentów na stronach towarzystw naukowych i baz gromadzących wytyczne wykorzystano słowa kluczowe: myelodysplastyczny i MDS.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia zespołów mielodysplastycznych. Wśród nich nie odnaleziono jednak zaleceń odnoszących się do stosowania anagrelidu w ocenianym wskazaniu. W poniższej tabeli zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne.

**Tabela 7 Rekomendacje kliniczne dotyczące przedmiotowej technologii**

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendacja wymienia anagrelid
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2014	NIE
Stany Zjednoczone	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014	NIE
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2014	NIE
Europa	European LeukemiaNet (ELN), 2013	NIE
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013	NIE
Włochy	Italian Society of Haematology (SIE), Italian Society of Experimental Haematology (SIES), Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO), 2010	NIE

W związku z brakiem w powyższych zaleceniach informacji o stosowaniu anagrelidum w zespołach mielodysplastycznych, podjęto próbę wyszukiwania rekomendacji klinicznych na stronach ww towarzystw naukowych odnoszących się do wykorzystania anagrelidu w leczeniu nadpłytkowości, która jak wynika z literatury może występować w przebiegu zespołu mielodysplastycznego 5q– czy niedokrwistości odpornej na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością [PTOK 2013b, Dmoszyńska 2011]. W kolejnym wyszukiwaniu jedynie w zaleceniach PTOK odnaleziono informacje dotyczące leczenia konkretnej jednostki chorobowej tj. nadpłytkowości samoistnej [PTOK 2013b]: „pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem pierwszego wyboru jest w tej grupie HU. U chorych opornych lub nietolerujących hydroksymocznika należy zastosować **anagrelid** lub IFN $\alpha$ .”

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 3 grudnia 2014 r. przeszukano strony agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu pozarejestryjnym.

Sprawdzono następujące strony internetowe:

1. HAS (Haute Autorité de Santé) - [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr);
2. SMC (Scottish Medicines Consortium) – [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk);

3. Ontario (Ministry of Health and Long-Term Care) - [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced\\_rec\\_table.aspx](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced_rec_table.aspx);
4. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) – [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca);
5. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) - <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac>;
6. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) - <http://www.pbs.gov.au>;
7. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) - <http://www.nice.org.uk>;

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: anagrelide, Thromboreductin.



### 4.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W niniejszym podrozdziale przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania ocenianego świadczenia, dla których źródłem jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71). Dane te przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 8. Finansowanie produktów leczniczych zawierających anagrelidum w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ w katalogu chemioterapii.**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Thromboreductin, kaps., 0,5 mg	100 kaps.	5909990670154	1053.0, Anagrelidum	1488,24	1562,65	1562,65	C.72. (opis poniżej)	bezpłatne	0

**Tabela 9. Załącznik C.72 zawierający zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) dla Anagrelidum w ramach katalogu chemioterapii.**

L.p.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1	ANAGRELIDUM	D45	CZERWIENICA PRAWDZIWA z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie
2	ANAGRELIDUM	D47.1	PRZEWLEKŁA CHOROBA UKŁADU WYTWÓRCZEGO SZPIKU
3	ANAGRELIDUM	D75.2	NADPŁYTKOWOŚĆ SAMOISTNA

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>.

Ponadto, jak wynika z danych przekazanych przez NFZ, substancja czynna anagrelidum jest również finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Thromboreductinu (anagrelidum) w ocenianym wskazaniu, przeprowadzono w dniu 27.11.2014 r. wyszukiwanie badań pierwotnych lub wtórnych w medycznych bazach danych: Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)), Embase przez OvidSP ([www.ovidsp.ovid.com/autologin.html](http://www.ovidsp.ovid.com/autologin.html)) oraz Cochrane Library ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)). Wyszukiwanie przeprowadzono zgodnie z zaprojektowanym schematem PICOS (tabela poniżej). Nie zastosowano żadnych filtrów. Strategię wyszukiwania zamieszczono w Rozdziale 8.1. Wyszukiwanie i selekcje badań przeprowadziły niezależnie 2 osoby.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie badań klinicznych w toku na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) stosując słowa kluczowe: anagrelide i Thromboreductin.

**Tabela 10. Schemat PICOS.**

Element PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne.	Pacjenci z rozpoznaniem innym niż ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne.
Interwencja	Thromboreductin (anagrelidum).	Inna niż Thromboreductin (anagrelidum).
Komparator	Nie definiowano.	Nie definiowano.
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna/praktyczna: Jakiegokolwiek istotne klinicznie punkty końcowe, np. przeżycie całkowite, jakość życia, kontrola objawów związanych z cytopenią krwi obwodowej, odsetek chorych z progresją do ostrej białaczki. Bezpieczeństwo: Zdarzenia i działania niepożądane.	Niezwiązane z celem leczenia.

Typ badań	Badanie z najwyższego dostępnego poziomu wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii przedstawionych w Wytycznych HTA [Wytyczne HTA 2009] opublikowane w postaci pełnotekstowej. W I rzędzie wyszukiwane będą przeglądy systematyczne badań RCT, w przypadku ich braku, badania RCT, następnie badania obserwacyjne, aż do najniższego poziomu doniesień naukowych zgodnie z ich hierarchią.	Inne niż określone w Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii przedstawionych w Wytycznych HTA [Wytyczne HTA 2009] lub opublikowane w postaci abstraktu.
-----------	---	---

## 5.2. Wyniki analizy klinicznej.

### 5.2.1. Wyniki skuteczności klinicznej i/lub praktycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia/wykluczenia oceniające skuteczność kliniczną lub praktyczną anagrelidum (Thromboreductin) w rozpoznaniu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne. Nie odnaleziono również żadnych badań toku, gdzie stosowano anagrelid w ocenianym wskazaniu.

### 5.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia/wykluczenia oceniające bezpieczeństwo stosowania anagrelidum (Thromboreductin) w rozpoznaniu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne. Nie odnaleziono również żadnych badań toku, gdzie stosowano anagrelid w ocenianym wskazaniu.

## 5.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

### Informacje z ChPL Thromboreductin

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z ocenianym lekiem, które miały niewielkie nasilenie i zmniejszały się w trakcie leczenia obejmowały: ból głowy, kołatanie serca, obrzęki, nudności oraz biegunkę. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidum (inhibicja fosfodiesterazy III). Stopniowe dostosowywanie dawki od dawki początkowej wynoszącej 0,5 do 1 mg na dobę może ograniczyć opisywane działanie.

Następujące działania niepożądane (DN) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 11. Działania niepożądane wymienione w ChPL Thromboreductin

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania DN
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często: niedokrwistość, wybroczyny Niezbyt często: małopłytkowość, krwotok, wylewy podskórne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często: obrzęk Niezbyt często: zwiększenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy Często: zawroty głowy, parestezje, bezsenność Niezbyt często: depresja, nerwowość, suchość błony śluzowej jamy ustnej, migrena
Zaburzenia oka	Niezbyt często: zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często: szumy uszne
Zaburzenia serca	Często: kołatanie serca, częstoskurcz, nadciśnienie tętnicze Niezbyt często: niewydolność serca, arytmia, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy, omdlenie Rzadko: migotanie przedsionków, dławica piersiowa, zawał serca, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: krwawienie z nosa Niezbyt często: duszność, zapalenie dróg oddechowych Rzadko: wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, astma
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: nudności, biegunka, dyspepsja Niezbyt często: wymioty, wzdęcia, zaparcie, ból brzucha Rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka, brak łaknienia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wyprysk Niezbyt często: łysienie, świąd Rzadko: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Często: ból pleców

łącznej	Niezbyt często: bóle mięśniowe, bóle stawowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: niewydolność nerek, zakażenie układu moczowego Rzadko: oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: zmęczenie Niezbyt często: ból, osłabienie Rzadko: objawy grypopodobne, dreszcze, złe samopoczucie

Następujących działań niepożądanych wymienianych w literaturze nie zaobserwowano dotychczas podczas przyjmowania produktu Thromboreductin: pancytopenia, retencja płynów, zmniejszenie masy ciała, dezorientacja, niepamięć, senność, nieprawidłowa koordynacja, dyzartria, diplopia, kardiomegalia, kardiomiopatia, wysięk osierdziowy, rozszerzenie naczyń, wysięk opłucnowy, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, anoreksja, zapalenie trzustki, krwotok z przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie okrężnicy, krwawienie z dziąseł, suchość skóry, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, ból w klatce piersiowej, gorączka, astenia, impotencja.

W dniu 4 grudnia 2014 r., dodatkowo przeszukano strony internetowe: URPL ([www.urpl.gov](http://www.urpl.gov)), EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) i FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) w celu odnalezienia innych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Thromboreductin.

Na stronie FDA nie odnaleziono informacji o leku Thromboreductin, odnaleziono natomiast informacje o zmianach w ulotce preparatu Agrylin oraz informacje o działaniach niepożądanych preparatu Agrylin, które pojawiły się po jego wprowadzeniu na rynek: przypadki „torsades de pointes”, częstoskurczu komorowego i śródmiąższowego zapalenia nerek [FDA].

Na stronach EMA i URPL nie odnaleziono żadnych informacji.

## 6. Podsumowanie

### 6.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Do dnia przekazania niniejszego opracowania, nie otrzymano opinii eksperckiej.

### 6.2. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku **Thromboreductin (anagrelidum)** we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu **ICD-10: D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne – wskazanie pozarejestrycyjne**, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), dla którego wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

#### Problem zdrowotny

##### ICD-10: D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) są chorobami klonalnymi układu krwiotwórczego, które charakteryzuje nieefektywna hematopoeza i częsta transformacja w ostre białaczki.

Zapadalność roczna w Europie wynosi 2,1-12,6/100000, a w grupie wiekowej >70 lat – 15-50/100000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60-75 lat. Mężczyźni chorują ~2 razy częściej niż kobiety. Nie odnaleziono w literaturze danych epidemiologicznych dotyczących analizowanego wskazania tj. innych zespołów mielodysplastycznych.

Objawy są niecharakterystyczne i związane z: niedokrwistością (u większości chorych), neutropenią – która jest przyczyną trudnych do wyleczenia zakażeń bakteryjnych i grzybiczych u 10 % chorych i małopłytkowością – wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, krwawienia (w tym mózgowe). Powiększenie wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych występuje rzadko.

### **Opis ocenianej technologii**

Wnioskowany lek Thromboreductin (anagrelidum) kaps., 0,5 mg, 100 kaps. został zarejestrowany w 2004 roku w leczeniu nadpłytkowości samoistnej. Anagrelid powoduje zależne od dawki zmniejszenie liczby płytek krwi; mechanizm działania nie jest znany. Mechanizm działania jest swoisty gatunkowo dla ludzi, nie ma danych dotyczących działania obniżającego liczbę płytek w żadnym doświadczalnym modelu zwierzęcym. Stąd założono, że anagrelid działa za pośrednictwem metabolitu, który powstaje w organizmie człowieka. Anagrelid wywiera swoje działanie poprzez zmniejszanie wielkości i ploidii megakariocytów w pomiototycznej fazie dojrzewania. Anagrelid nie powoduje istotnych zmian dotyczących krwinek białych i parametrów krzepnięcia, obserwowano natomiast niewielkie zmiany dotyczące krwinek czerwonych. Podczas podawania dużych dawek nieterapeutycznych, anagrelid hamuje fosfodiesterazę c-AMP oraz indukowaną przez ADP i kolagen agregację trombocytów.

Aktualnie, produkt leczniczy Thromboreductin (anagrelid) jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach: czerwienica prawdziwa z towarzyszącą nadpłytkowością oporną na inne leczenie, przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku oraz nadpłytkowość samoistna. Ponadto, jak wynika z przekazanych przez NFZ danych, substancja czynna anagrelid jest finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W związku z brakiem opinii eksperckiej, zidentyfikowano w aktualnym Obwieszczeniu MZ technologie finansowane we wskazaniu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne. W ramach katalogu chemioterapii, finansowane są: busulfanum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, Etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, idarubicin, mercaptopurinum, methotrexatum.

### **Skuteczność kliniczna / praktyczna**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia/wykluczenia jak i badań klinicznych w toku oceniających skuteczność kliniczną lub praktyczną anagrelidum (Thromboreductin) w rozpoznaniu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne.

### **Bezpieczeństwo**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia/wykluczenia jak i badań klinicznych w toku oceniających bezpieczeństwo stosowania anagrelidum (Thromboreductin) w rozpoznaniu ICD-10 D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne.

Wg informacji podawanych w ChPL Thromboreductinu, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z lekiem, które miały niewielkie nasilenie i zmniejszyły się w trakcie leczenia obejmowały: ból głowy, kołatanie serca, obrzęki, nudności oraz biegunkę. Stopniowe dostosowywanie dawki od dawki początkowej wynoszącej 0,5 do 1 mg na dobę może ograniczyć opisywane działanie.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia zespołów mielodysplastycznych nie podano informacji o stosowaniu anagrelidum we wnioskowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Thromboreductin w ocenianym wskazaniu.

## 7. Piśmiennictwo

<b>BCSH 2014</b>	Killick SB i in. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. British Journal of Haematology, 2014, 164, 503–525.
<b>ChPL Thromboreductin</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Thromboreductin
<b>Dmoszyńska 2011</b>	Dmoszyńska A. red. Wielka Interna. Antczak Myśliwiec Pruszczyk. Hematologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011.
<b>ELN 2013</b>	Malcovati L i in. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. Blood 2013 122: 2943-2964.
<b>ESMO 2014</b>	Fenaux P i in. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii57–iii69, 2014.
<b>FDA</b>	<a href="http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm175918.htm">http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm175918.htm</a> [dostęp: 04.12.2014 r.]
<b>NCCN 2014</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2015. <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf</a> [dostęp: 28.11.2014 r.]
<b>Prochorec-Sobieszek 2010</b>	Prochorec-Sobieszek M. Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne — nowości i problemy diagnostyczne. Hematologia 2010, tom 1, nr 3, 185–194.
<b>PTOK 2013a</b>	Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.” <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_zespoły_mielodysplastyczne.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_zespoły_mielodysplastyczne.pdf</a> [dostęp: 28.11.2014 r.]
<b>PTOK 2013b</b>	Góra-Tybor J. Nadpłytkowość samoistna w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.” <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_nadplytkowosc.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_nadplytkowosc.pdf</a> [dostęp: 28.11.2014 r.]
<b>Szczeklik 2014</b>	Szczeklik A i in. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
<b>SIE-SIES-GITMO 2010</b>	Santini V i in. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. Leuk Res (2010), doi:10.1016/j.leukres.2010.01.018
<b>Wytyczne HTA 2009</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii MedycznychWersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009

## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Strategie wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelidum) we wskazaniach: Inne zespoły mielodysplastyczne. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.11.2014 r.

#### Pubmed

Search	Query	Items found
#16	Search #12 and #15	11
#15	Search #13 or #14	25096
#14	Search "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	16205
#13	Search (MDS) OR myelodysplastic	20505
#12	Search #10 or #11	318
#11	Search "anagrelide" [Supplementary Concept]	223
#10	Search anagrelid*	318

#### Embase

# ▲	Searches	Results
1	anagrelid\$.af.	1100
2	exp anagrelide/	1076
3	(MDS or myelodysplastic).af.	34222
4	exp myelodysplastic syndrome/	25846
5	1 or 2	1100
6	3 or 4	36316
7	5 and 6	81

#### Cochrane

ID	Search Hits	
#1	anagrelid* (Word variations have been searched)	25

---

#2	MDS or myelodysplastic (Word variations have been searched)	2016
#3	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	276
#4	#2 or #3	2040
#5	#1 and #4	0

## 8.2. Diagram PRISMA

Diagram włączenia publikacji do analizy dla technologii we wnioskowanym wskazaniu na podstawie abstraktów i pełnych tekstów.

