



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)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono przekonujących danych w badaniach klinicznych dotyczących wyników leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1). Nie znaleziono również rekomendacji w zakresie finansowania anagrelidu ze środków publicznych w powyższym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ z 02-10-2013, pismo znak MZ-PLD-460-19199-13/DJ/13, dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: „podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1”. Kod C92.1 oznacza przewlekłą białaczkę szpikową.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

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 medycznej

Anagrelid (Xagrid, Thromboreductin), Kod ATC: L01 XX35, Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe

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

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.

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. Oceniane wskazanie nie występuje w ChPL Xagrid.

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

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

Nie odnaleziono informacji o dacie dopuszczenia i rejestracji produktu Thromboreductin.

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

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, Fruchtman 2005) 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).

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

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający Anagrelid jest obecnie finansowany we wskazaniu rejestracyjnym w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”. Cena hurtowa brutto wynosi 1577,53 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg. Oceniane wskazanie jest wskazaniem nie ujętym w ChPL produktu leczniczego Xagrid; nie odnaleziono ChPL Thromboreductin.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-RK-431-20/2013, Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1), październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.