



Rekomendacja nr 23/2013

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 4 lutego 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: Czerwienica prawdziwa

Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: Czerwienica prawdziwa.

Uzasadnienie

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości¹, iż Vercyte (pipobroman) jest lekiem stosowanym w kolejnych cyklach leczenia po nieskutecznych upustach krwi, terapii hydroxymocznikiem, interferonem alpha lub w przypadkach przeciwwskazań do takiego leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: Czerwienica prawdziwa, w trybie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dotyczącego produktów leczniczych nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzanych z zagranicy na warunkach określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.

Wnioskowany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) i jest sprowadzany z zagranicy dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, bez konieczności uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne, Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271).

Problem zdrowotny

Czerwienica prawdziwa jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Etiologia choroby jest nieznana. Czerwienica prawdziwa występuje z częstością 2,3-2,8/100 000. Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 r.ż., średnio w wieku około 60 lat. Mniej niż 5% chorych jest w wieku poniżej 40 lat.

Choroba może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo i zostać wykryta przypadkiem. W pierwszej kolejności pojawiają się objawy związane z narastającą erytrocytozą, ze zwiększeniem objętości krwi



krążącej, nadpłytkowością, powiększeniem śledziony i wątroby. Pacjenci mogą odczuwać bóle i zawroty głowy, uporczywy świąd skóry, zwiększoną potliwość i osłabienie. W kolejnej fazie dochodzi do zwłóknienia szpiku, ciężkiej niedokrwistości, małopłytkowości, pojawienia się ognisk metaplastji szpikowej (hematopoezy pozaszpikowej) w śledzionie i wątrobie. U około 10% chorych dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę mieloblastyczną lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Przeżycie średnie pacjentów przekracza 10 lat. Przeżywalność chorych w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku, natomiast w przypadku młodszych chorych jest mniejsza, głównie wskutek transformacji czerwienicy w ostrą białaczkę lub samoistne zwłóknienie szpiku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

U chorych na czerwienicę prawdziwą jako leki cytostatyczne (mielosupresyjne) stosuje się również:

- Hydroksymocznik (hydroksykarbamid) – zalecany dla chorych >40 r.ż.;
- IFN- α – alternatywa dla chorych źle znoszących inne metody leczenia lub niereagujących na nie, zalecany dla chorych <40 r.ż.;
- anagrelid – stosowany w razie utrzymywania się nadpłytkowości;
- busulfan – u chorych >70 r.ż. lub ze spodziewanym czasem przeżycia <10 lat. Zastosowanie tego leku jest ograniczone przez działania niepożądane;
- chlorambucil.

Według opinii eksperta klinicznego, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) są: upusty krwi, hydroksymocznik, interferon- α w II rzucie. Pipobroman powinien być stosowany w kolejnym rzucie przy braku skuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania hydroksymocznika i interferonu- α .

Opis wnioskowanego świadczenia

Vercyte zawiera substancję czynną pipobroman, który jest pochodną piperazyny o strukturze chemicznej podobnej do innych czynników alkilujących DNA. Dokładny mechanizm działania jest nieznany, jednak podejrzewa się, iż pipobroman dołącza do DNA resztę alkilową (CH₃), co zaburza jego syntezę i prowadzi do śmierci komórki. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego z Francji i Włoch, Vercyte (pipobroman) jest wskazany do leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą oraz przewlekłą białaczką szpikowej.

Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Wg deklaracji podmiotu odpowiedzialnego produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Francji oraz Włoch. Pipobroman był dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych; na stronach FDA odnaleziono informację o wycofaniu z rynku (discontinued).

Aktualnie produktu leczniczy Vercyte (pipobroman) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Lek Vercyte (pipobroman) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych. Dotychczas (dane dotyczą roku 2012) w ramach importu docelowego Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia procedował w sprawie leku Vercyte w liczbie jak poniżej:

- Liczba wniosków - refundacja - 127
- Liczba zgód na sprowadzenie – 138 (ilość zaakceptowanych opakowań)
- Liczba zgód na refundację - 119

Efektywność kliniczna

W związku z faktem, że pipobroman wprowadzany był do obrotu w roku 1966, gdy nie wdrożono jeszcze obecnych standardów wykazywania efektywności klinicznej, odnaleziono badania dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa są niskiej jakości. Odnaleziono jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną Francuskiej Grupy Ekspertów ds. Czerwienicy – publikacje Nayeana 1997 oraz Kiladjian 2011. Do oceny bezpieczeństwa włączono również badanie obserwacyjne Passamonti 2000 i Finazzi 2005.

Publikacja **Kiladjan 2011** dotyczy okresu follow-up badania RCT udokumentowanego publikacją Nayan 1997. Badanie to porównywało zastosowanie pipobromanu i hydroksymocznika. Między interwencjami (HU, Pi) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w medianie przeżycia całkowitego: dla leczonych Pi wynosiła ona 15,4 lata natomiast dla leczonych HU wynosiła ona 20,3 lata, $p=0,008$. Wśród pacjentów leczonych Pi zaobserwowano niższą częstość występowania mielofibrozy w porównaniu do leczonych HU. Wśród pacjentów leczonych Pi zaobserwowano większą częstość występowania białaczki limfoblastycznej oraz zespołu mielodysplastycznego w porównaniu do leczonych HU. Częstsze występowanie białaczki u leczonych Pi potwierdzają również prospektywne badania obserwacyjne.

Bezpieczeństwo stosowania

W Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano następujące działania niepożądane (bez wskazania częstości występowania): zaburzenia trawienia, takie jak nudności, wymioty, biegunka lub skurcze brzucha oraz wysypki skórne.

Najczęstszymi powikłaniami czerwienicy prawdziwej, opisywanymi w badaniach klinicznych, są powikłania zakrzepowe, w tym zagrażająca życiu zakrzepica tętnicza dotycząca naczyń mózgowych (udar) oraz wieńcowych (zawał serca) lub zakrzepica żylna, najczęściej w postaci zakrzepowego zapalenia żył. Naturalnymi konsekwencjami choroby mogą być: powiększenie śledziony i wątroby, pojawienie się ognisk metaplazji szpikowej w śledzionie i wątrobie, transformacja w ostrą białaczkę mieloblastyczną (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS).

Zgodnie z wynikami badania Finazzi 2005 ryzyko wystąpienia AML lub MDS było ponad czterokrotnie wyższe u pacjentów przyjmujących pipobroman w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem lub poprzez upusty krwi. Nie wykazano związku pomiędzy terapią hydroksymocznikiem, interferonem lub poprzez upusty krwi a występowaniem AML/MDS.

Stosunek kosztów do efektów zdrowotnych

Nie dotyczy

Wpływ na budżet płatnika

Nie oszacowano wpływu na budżet płatnika publicznego z powodu braku danych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet (Barbui 2011)

Pierwsza linia leczenia

Wszyscy pacjenci z czerwienicą prawdziwą powinni być leczeni za pomocą upustów krwi do momentu uzyskania hematokrytu poniżej 45%. Leczenie cytostatyczne zalecane jest u pacjentów wysokiego ryzyka (>60 lat). Powinno się je również wprowadzić w przypadku niskiej tolerancji na upusty krwi, niskiej skuteczności upustów, występowania splenomegalii, wzrostu poziomu płytek krwi $>1\ 500\ \text{tys./mm}^3$ oraz występowania ciężkiej leukocytozy. Powinien zostać zastosowany hydroksymocznik lub interferon- α . Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu hydroksymocznika u pacjentów <40 lat. Busulfan może być zastosowany u pacjentów >70 lat. U wszystkich pacjentów należy eliminować czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz zalecać rzucenie palenia. Zastosowanie leczenia cytostatycznego nie jest zalecane u pacjentów niskiego ryzyka z niskim prawdopodobieństwem powikłań sercowo-naczyniowych.

Druga linia leczenia

U pacjentów niskiego ryzyka w wieku <60 lat oraz u pacjentów z poważnymi powikłaniami zakrzepowymi konieczne jest zastosowanie leczenia cytostatycznego. U pacjentów wysokiego ryzyka zmiana leczenia konieczna jest po wykształceniu się nietolerancji na leczenie pierwszego rzutu. Drugą linią leczenia dla pacjentów nietolerujących hydroksymocznika jest interferon- α . Jeżeli w pierwszej linii leczenia wystąpiła nietolerancja na interferon- α , stosuje się hydroksymocznik. Pipobroman,

busulfan oraz radioterapia izotopem ^{32}P są opcją leczenia w drugiej linii dla pacjentów z krótkim spodziewanym czasem przeżycia.

The management of malignant thrombocytosis in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disease: guideline recommendations. Cancer Care Ontario (Matthews 2008)

Wszyscy pacjenci z trombocytozą występującą w przebiegu czerwienicy prawdziwej powinni otrzymywać niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA). W przypadku pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawień lub alergią na ASA należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności. Leczenie bez zastosowania leków cytostatycznych można zastosować u pacjentów bezobjawowych.

Leczenie z zastosowaniem leków cytostatycznych należy rozważyć jako opcję dla pacjentów z trombocytozą i zakrzepicą.

Zalecaną terapią cytostatyczną jest hydroksymocznik, który powinien być stosowany do utrzymania ilości płytek krwi na poziomie poniżej 600 tys/mm³.

Jeżeli nie można zastosować hydroksymocznika, powinno się podawać interferon- α lub anagrelid.

Evidence-based management of polycythemia vera (Barbui 2006)

Podział pacjentów na grupy ryzyka:

Podział na pacjentów wysokiego oraz niskiego ryzyka w czerwienicy prawdziwej powinien zostać oparty na prawdopodobieństwie wystąpienia powikłań zakrzepowych. Pacjenci młodzi oraz bez wcześniejszych epizodów zakrzepowych należą do grupy niskiego ryzyka. Pacjenci niskiego ryzyka u których występują czynniki predysponujące do chorób sercowo-naczyniowych stanowią grupę średniego ryzyka. Pacjenci w wieku >65 lat oraz wcześniejszymi epizodami zakrzepowymi stanowią grupę wysokiego ryzyka.

Leczenie cytoredukcyjne:

Upusty krwi są podstawową metodą leczenia wszystkich pacjentów cierpiących na czerwienicę prawdziwą. Metoda ta jest zalecana jako jedyne postępowanie u pacjentów z grupy niskiego ryzyka. Leczenie mielosupresyjne połączone z upustami krwi zalecane jest u pacjentów wysokiego ryzyka oraz u pacjentów z postępującą mieloproliferacją.

Leczenie mielosupresyjne z wykorzystaniem hydroksymocznika i innych substancji:

Hydroksymocznik powinien być stosowany u pacjentów z czerwienicą prawdziwą zagrożonych zakrzepami, z postępującą splenomegalią, leukocytozą lub trombocytozą. Zastosowanie busulfanu oraz radioterapii izotopem ^{32}P powinno być rozważane u pacjentów w wieku >70 lat.

Leczenie interferonem- α

Interferon- α powinien być stosowany u pacjentów młodych (<40 lat) i z ryzykiem zakrzepowym oraz u osób z postępującą mieloproliferacją. Z powodu mniejszego ryzyka działań teratogennych powinien być również stosowany u kobiet w wieku rozrodczym.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (100 mg/dzień) są zalecane u wszystkich chorych na czerwienicę prawdziwą bez epizodów poważnych krwawień oraz przeciwwskazani gastrologicznych.

Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (McMullin 2005)

Leczenie czerwienicy

- do momentu uzyskania hematokrytu o wartości <45% powinny być stosowane upusty krwi, ilość upuszczanej krwi powinna być uzależniona od wysokości hematokrytu oraz stanu pacjenta;
- przy braku przeciwwskazań należy podawać ASA w dawce 75 mg/dobę;

- terapia cytostatyyczna powinna być podejmowana, gdy:
 - upusty krwi są nietolerowane;
 - występuje aktywna lub postępująca splenomegalia;
 - występują objawy postępowania choroby: utrata wagi, nocne poty;
 - występuje trombocytoza;
- terapia cytostatyyczna jest wskazana u pacjentów:
 - w wieku <40 lat: w pierwszej linii leczenia interferon- α , w drugiej linii leczenia hydroksymocznik lub anagrelid;
 - w wieku 40-75 lat: w pierwszej linii leczenia hydroksymocznik, w drugiej linii leczenia interferon- α lub anagrelid;
 - w wieku >75 lat: w pierwszej linii leczenia hydroksymocznik, w drugiej linii leczenia radioterapia fosforem ^{32}P lub niska przyswajalna dawka busulfanu.

Ocena ryzyka powikłań zakrzepowych:

- pacjenci powinni być badani pod kątem nadciśnienia, hiperlipidemii, cukrzycy oraz sprawdzani, czy są/byli palaczami;
- główne czynniki ryzyka choroby zakrzepowej tętnic powinny zostać wyeliminowane. Pacjenci powinni zaprzestać palenia;
- nie ma dowodów potwierdzających skuteczność skringingu w kierunku trombofilii w przebiegu czerwienicy prawdziwej.

Rekomendacje finansowe

HAS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, 2005

HAS zarekomendował przedłużenie refundacji produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej na okres 5 lat (2005 – 2010). Poziom refundacji 100%. Brak informacji o obecnym statusie finansowym leku.

HAS zwraca jednocześnie uwagę na konieczność monitorowania parametrów krwi przed, jak i okresowo w trakcie leczenia produktem Vercyte. W przypadku spadku liczby leukocytów poniżej $3000/\text{mm}^3$ lub spadku liczby trombocytów poniżej $150\,000/\text{mm}^3$ należy przerwać leczenie. Można je wznowić po unormowaniu się parametrów krwi.

Agencja otrzymała informację od podmiotu odpowiedzialnego, że pipobroman jest obecnie dostępny we Francji i Włoszech.

Podstawa prawna rekomendacji:

Rekomendacja nr 23/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: Czerwieńca prawdziwa, została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 09.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17184-5/AL/12), uzupełnionego pismem z dnia 24.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17875-1/AL/13) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: leczenie czerwienicy prawdziwej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: leczenie czerwienicy prawdziwej
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-2/2013. Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu leczenie czerwienicy prawdziwej. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego