



Opinia Rady Przejrzystości

nr 310/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktu leczniczego zawierającego substancję Ticlopidinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu Ticlopidinum we wskazaniu: profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych.

Uzasadnienie

Tiklopidyna jest lekiem przestarzałym z uwagi na mielosyczość i we wszystkich wskazaniach, wypartym przez klopidogrel. Podstawowym lekiem do profilaktyki zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych jest kwas acetylosalicylowy, a lekiem drugiego rzutu tromboireduktin.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 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.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego zawierającego substancję czynną **ticlopidinum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. . Produkty lecznicze zawierające substancję czynną ticlopidinum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne
1195	Ticlopidinum	Aclotin, tabl. powł., 0,25 g, 60 tabl. (3 blist.po 20 szt.), 5909990334971	23.2, Doustne leki przeciwpłytkowe - tyklopidyna	Profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych
1196		Aclotin, tabl. powł., 0,25 g, 20 tabl. (1 blist.po 20 szt.), 5909990667116		
1197		Apo-Clodin, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl. (but.), 5909990646616		
1198		Apo-Clodin, tabl. powł., 250 mg, 30 tabl. (but.), 5909990938315		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
1199		Iclopid, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990044986		
1200		Iclopid, tabl. powł., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909991029333		
1201		Ifapidin, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990694846		
1202		Ifapidin, tabl. powł., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990694853		
1203		Ticlo, tabl. powł., 250 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990450510		
1204		Ticlo, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990450534		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 14 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN) są klonalnymi rozrostami komórki macierzystej szpiku charakteryzującymi się proliferacją jednej lub kilku linii komórek: granulocytarnej, erytroidalnej, megakariocytarnej lub mastocytarnej.

Do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN) zalicza się przede wszystkim: czerwienicę prawdziwą (PV, Polycythemia vera), nadpłytkowość samoistną (ET, Essential thrombocythemia), pierwotną mielofibrozę (włóknienie szpiku) (PMF, Primary myelofibrosis), przewlekłą białaczkę neutrofilową (CNL, chronic neutrophilic leukemia), mastocytozę (MCD, mast cell disease), przewlekłą białaczkę szpikową z obecnością genu Filadelfia (CML, Chronic myelogenous/ myeloid leukemia), przewlekłą białaczkę eozynofilową nieokreśloną (CEL NOS, chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified). Według niektórych źródeł, należy do tej grupy zaliczyć także: zespół hipereozynofilowy (HES, hypereosinophilic syndrome), przewlekłą białaczkę mielomonocytowa (CMML, chronic myelomonocytic leukemia), atypową przewlekłą białaczkę szpikową (aCML, atypical chronic myeloid leukemia), MPN niesklasyfikowane (MPN, U, myeloproliferative neoplasms, unclassifiable).

Czerwienica prawdziwa

Chorobę rozpoznaje się u pacjentów bezobjawowych przy okazji rutynowego badania morfologicznego albo częściej na podstawie zaczerwienienia skóry i błon śluzowych czy splenomegalii. Do objawów wskazujących na czerwienicę zalicza się bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, erytromelagię, świąd skóry po kontakcie z wodą oraz cechy dny moczanowej. Do najgroźniejszych powikłań czerwienicy należy zaliczyć powikłania zakrzepowe i krwotoczne oraz nadciśnienie.

Nadpłytkowość samoistna

U ponad 50% chorych choroba na początku przebiega bezobjawowo i jest rozpoznawana na podstawie badania morfologii krwi oraz zwiększonej liczby płytek. U części chorych mogą występować objawy wynikające z zakrzepicy bądź krwawień.

Częstość występowania przewlekłych MPN ocenia się sumarycznie na 6–9 zachorowań na 100 tys. rocznie. Najczęściej zachorowania dotyczą osób między 40. a 60. rokiem życia, rzadko <20. roku życia. Częstość występowania czerwienicy prawdziwej ocenia się na 2–3 zachorowania na 100 000 osób. Choroba występuje nieco częściej u kobiet, zwykle w 6.–7. dekadzie życia. Nadpłytkowość samoistna występuje z częstością około 2–3 zachorowań rocznie na 100 000 osób. Zachorowania występują głównie między 50. a 60. rż. oraz ok. 30rż. W starszych grupach wiekowych częstość zachorowań jest podobna u obu płci, a wśród młodszych chorych przeważają kobiety.

Celem leczenia MPN może być uzyskanie długiego życia z chorobą albo wyleczenie. Jediną metodą umożliwiającą wyleczenie jest przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. Jest to metoda obciążona istotnym ryzykiem zgonu lub ciężkich powikłań i można ją stosować wtedy, kiedy potencjalne korzyści są większe niż stwarzane ryzyko. Obecnie nie ma wskazań do jej

wykorzystywania w czerwienicy prawdziwej oraz nadpłytkowości samoistnej (z wyjątkiem przypadków transformujących do innych schorzeń), a w przewlekłej białaczce szpikowej i mielofibrozie jej zastosowanie jest ograniczone do grupy stosunkowo młodych chorych, z bardziej agresywnym przebiegiem wymienionych schorzeń.

Powikłania zakrzepowe występują głównie w czerwienicy prawdziwej, mielofibrozie i nadpłytkowości samoistnej. Chorzy z jednoczesnym wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych i krwotocznych wymagają, poza upustami krwi i podawaniem pochodnych kwasu acetylosalicylowego (ASA), włączenia leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik stosowany długotrwale. U młodych pacjentów, a także u chorych niewykazujących reakcji na inne formy leczenia można rozważyć terapię interferonem α . Można też zastosować pegylowane preparaty interferonu. Leczeniem uzupełniającym u chorych, którzy nie uzyskują adekwatnej redukcji nadpłytkowości w wyniku terapii cytoredukcyjnej, może być zastosowanie anagrelidu. Włączenie leczenia anagrelidem należy rozważać u chorych z wysokim wyjściowym ryzykiem powikłań krwotocznych i zakrzepowych, u których mimo skutecznej redukcji stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu liczba płytek utrzymuje się powyżej 450 G/l.

Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne w początkowym okresie mają łagodny przebieg z efektywną hematopoezą i nadprodukcją określonej linii komórkowej oraz z większą lub mniejszą tendencją do metaplastji szpikowej w śledzienie, prowadzącą do powiększenia tego narządu. Po kilku lub kilkunastu latach dochodzi do nieefektywnej hematopoezy i pojawienia się form blastycznych w szpiku oraz krwi obwodowej, co jest zwykle równoznaczne z transformacją do ostrej białaczki szpikowej.

Rokowanie MPN różni się w zależności od jednostki chorobowej. W przypadku czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przeżywalność w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej w tym samym wieku. Zagrożająca życiu zakrzepica występuje u 3/100 chorych rocznie. Usposabia do niej głównie wiek >60 lat i przebyta zakrzepica.

Opis wnioskowanych technologii medycznych

Tiklopidyna jest lekiem należącym do grupy ATC: B01AC - Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny. Jest pochodną tienopirydyny, hamuje agregację płytek krwi i uwalnianie płytkowych czynników krzepnięcia, zapobiega tworzeniu się zakrzepów tętnicznych. Zmniejsza ilość wolnych receptorów dla fibrynogenu w błonie krwinki płytkowej, przez co zmniejsza jej zdolność wiązania się z fibrynogenem i zmniejsza stężenie tego ostatniego w osoczu. Tiklopidyna powoduje zmniejszenie lepkości krwi, przedłuża czas krwawienia. Podana p.o. wchłania się szybko i niemal całkowicie, a największe stężenie w surowicy osiąga ok. 2 h po podaniu. $t_{1/2}$ wynosi 30-50 h. Efekt przeciwapagregacyjny występuje po ok. 2 dniach stosowania tiklopidyny, a jego maksimum po 3-6 dniach i utrzymuje się przez ok. 72 h po odstawieniu leku. Metabolizowana jest głównie w wątrobie, wydalana w 2/3 z moczem i w 1/3 z kałem.

Wskazania zarejestrowane obejmują: zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u chorych po przebyciu epizodzie niedokrwienia naczyń mózgowych (udar niedokrwienny mózgu, przejściowe ataki niedokrwienne w wywiadzie); zapobieganie ciężkim incydentom niedokrwienia (zwłaszcza w obrębie naczyń wieńcowych) u pacjentów z zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego; zapobieganie wykrzepianiu w przetoce tętniczo-żylną u pacjentów poddawanych hemodializom. Lek powinien być stosowany wyłącznie u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania ASA lub brak wystarczającej reakcji na ASA.

Produkty lecznicze zawierające tiklopidynę znajdują się na wykazach leków refundowanych, w całym zakresie refundowanych wskazań oraz ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym, z 30% odpłatnością pacjenta..

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych, dotyczy czerwienicy prawdziwej (PV) i nadpłytkowości samoistnej (ET) i opiera się przede wszystkim na terapii cytoredukcyjnej. W ramach farmakoterapii przeciwplatekowej zaleca się ASA w niskich dawkach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tiklopidyny w profilaktyce zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych. Analizę oparto na przeglądzie systematycznym doniesień naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności.

Jedyny odnaleziony przegląd systematyczny Squizzato 2013, dotyczący terapii przeciwplatekowej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, zakładał ocenę wszystkich leków przeciwplatekowych stosowanych w chorobach mieloproliferacyjnych, jednak tylko prace badające skuteczność ASA spełniły kryteria włączenia. Autorzy konkludują, iż w przypadku pacjentów z czerwienicą prawdziwą, bez wyraźnych wskazań bądź przeciwwskazań do terapii aspiryną, w porównaniu do braku leczenia, stosowanie niskich dawek ASA wiąże się z nieistotnie statystyczną redukcją ryzyka zdarzeń trombotycznych kończących się zgonem i ogólnej śmiertelności, bez zwiększania ryzyka dużych krwawień.

Do analizy klinicznej włączono 3 badania pierwotne, przy czym tylko 2 badania pierwotne spełniły wszystkie założone kryteria włączenia - Finelli 1991, będące randomizowaną próbą kliniczną, w której porównywano tiklopidynę z placebo, oraz Ruggeri 1993 (non-RCT), dotyczące porównania tiklopidyny z ASA, które jednak jest dostępne tylko w postaci abstraktu ze szczątkowymi wynikami. Dodatkowo, ze względu na małą liczbę dowodów naukowych, zdecydowano się włączyć także abstrakt konferencyjny Ruggeri 2008, dotyczący prospektywnej analizy porównującej skuteczność i bezpieczeństwo ASA i tiklopidyny w profilaktyce zakrzepicy w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, ponieważ podano w nim wyniki.

W badaniu Finelli 1991, badane grupy nie różniły się pod kątem parametrów hematologicznych oraz parametrów hemoreologicznych w dniu 0. W dniu 60, w przypadku parametrów hematologicznych, grupy różniły się tylko czasem krwawienia, który był istotnie dłuższy w grupie tiklopidyny ($p=0,036$). Średnia liczba flebotomii była porównywalna. Pod względem parametrów hemoreologicznych, tylko stężenie fibrynogenu w 60 dniu było istotnie statystycznie niższe w grupie tiklopidyny niż w grupie placebo ($p=0,03$). Stężenie fibrynogenu było również jedynym parametrem hemoreologicznym w grupie tiklopidyny, który w 60 dniu istotnie statystycznie się obniżył względem wartości wyjściowych ($p<0,01$).

W grupie osób przyjmujących tiklopidynę nie wystąpiły żadne epizody krwawienia. U jednego pacjenta odnotowano symptomy podrażnienia żołądka. U trzech pacjentów odnotowano słaby wzrost fosfatazy alkalicznej. Nie zaobserwowano żadnego przypadku neutropenii oraz małopłytkowości. W grupie osób przyjmujących placebo 1 pacjent miał bóle w nadbrzuszu, u 1 odnotowano słaby wzrost fosfatazy alkalicznej.

W ramach wyników i wniosków z badania Ruggeri 1993, autorzy pracy podają, iż u pacjentów przyjmujących aspirynę odnotowano dużą częstość występowania krwawień żołądkowo-jelitowych (5/31), tiklopidyna zaś była lepiej tolerowana i nie odnotowano powikłań krwotocznych. Oba leki były podobnie skuteczne w łagodzeniu erytromelalgii (bolesny rumień kończyn) i bolesnych parestezji, w prawie wszystkich przypadkach, w ciągu 24-48 godzin.

W badaniu Ruggeri 2008 terapia aspiryną okazała się być bardziej skuteczna w pierwotnej profilaktyce zakrzepicy w porównaniu do tiklopidyny – wiązała się z istotnie statystycznie mniejszą częstością wystąpienia zakrzepicy (14,5% vs 27,7%). Jednocześnie nie obserwowano istotnego wzrostu ryzyka krwotoków, także względem grupy kontrolnej, nieprzyjmującej terapii przeciwplatekowej.

Według charakterystyk produktów leczniczych zawierających tiklopidynę, bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem tiklopidyny są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza na początku leczenia. Poza tym, w dokumentach znajduje się ostrzeżenie, że rzadko, stosowanie tiklopidyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia plamicy zakrzepowej małopłytkowej (TTP), ostrej neutropenii lub agranulocytozy.

W zakresie dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ocenianej technologii, odnaleziono 3 raporty (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 1998 i 1999, Uppsala Monitoring ADR

Newsletter 1997), które również donoszą się o groźnych hematologicznych działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem tiklopidyny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Na podstawie wskaźników zapadalności, można przyjąć, iż w Polsce odnotowuje się ok. 1520-2280 nowych rozpoznań czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej rocznie. Rozpowszechnienie tych jednostek chorobowych może być nawet 10-30 krotnie większe. Brak jest danych pozwalających określić, jaki odsetek tych pacjentów leczonych jest tiklopidyną w profilaktyce zakrzepicy zamiast zalecanego przez wszystkie wytyczne kliniczne ASA.

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. można stwierdzić, że średnio koszt za DDD tiklopidyny wynosi dla płatnika 0,88 PLN.

Przy założeniu liczby pacjentów równej 1000, roczne koszty płatnika publicznego związane z finansowaniem tiklopidyny w analizowanym wskazaniu off-label, mogą wynieść ok. 320 tys. PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych, które wymieniałyby w zaleceniach tiklopidynę w kontekście profilaktyki zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 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.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-434-20-2013, Ticlopidinum we wskazaniu: profilaktyka zakrzepicy w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych, Warszawa, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.