



Rekomendacja nr 29/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie romiplostymu we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za nieuzasadnione finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1. Finansowanie leku może być rozważone wyłącznie przy małopłytkowości wikłającej przewlekłą białaczkę.

Romiplostym jest drogim, ale bardzo rzadko stosowanym lekiem (kilka osób rocznie), gdyż praktyka kliniczna, rekomendacje kliniczne i dostępne dowody naukowe uzasadniają podawanie go nielicznym pacjentom z przewlekłą białaczką limfatyczną powikłaną małopłytkowością. Głównym wskazaniem jest stosowanie leku u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfoblastyczna), rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia; ICD-10: C91.1) jest chorobą nowotworową, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów B, co w rezultacie prowadzi do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów.



Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek; 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej (PUO 2011).

Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań w 2011 roku na białaczki limfatyczne wśród mężczyzn wynosiła 925 przypadków, a wśród kobiet 630. Wartości te odpowiadają standaryzowanym współczynnikom zachorowalności na poziomie 4,0/100 tys. u mężczyzn oraz 2,2/100 tys. u kobiet. Najwięcej zachorowań w 2011 r. wśród mężczyzn odnotowano w przedziale wieku między 60 a 64 rokiem życia (112 przypadków) oraz pomiędzy 70 i 74 rokiem życia (110 przypadków). Najwięcej zachorowań wśród kobiet w 2011 r. odnotowano w przedziale wieku 75-79 lat (103 przypadki) i 70-74 lata (85 przypadków).

W 2011 roku liczba zgonów z powodu białaczek limfocytowych wynosiła 742 wśród mężczyzn i 559 wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczek limfatycznych w 2010 roku dla mężczyzn wynosił 2,6/100 tys., natomiast dla kobiet osiągnął 1,2/100 tys.

Z dostępnej literatury (D’Arena 2011) oraz opinii ekspertów wywnioskowano, że stosowanie romiplostymu w zakresie jego wskazań rejestracyjnych w przewlekłej białaczce limfocytowej dotyczy 2-5% przypadków pacjentów z CLL, kiedy w przebiegu CLL występuje samoistna trombocytopenia (ang. immune thrombocytopenia). Zdaniem ekspertów "zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi w Polsce około 1300-1500 nowych przypadków rocznie, a wystąpienie małopłytkowości towarzyszącej tej białaczce na około 2%, liczba chorych [...] wynosi około 30. Z tej jednak populacji, u większości udaje się uzyskać ustąpienie małopłytkowości po konwencjonalnym leczeniu. Czyli faktycznie może to dotyczyć kilku osób rocznie. Jest to szacunek własny".

CLL powstaje w wyniku skumulowania się nabytych (nie dziedzicznych) uszkodzeń DNA (w obrębie genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgHV) w komórkach macierzystych typu B w szpiku. Efektem tych mutacji jest zahamowanie apoptozy i niekontrolowany wzrost liczby limfocytów w szpiku, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu ich liczby we krwi oraz naciekania szpiku kostnego,

CLL początkowym okresie przebiega bezobjawowo i często jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała >10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się >2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej, pierścienia Waldeyera. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych oraz skłonnością do oportunistycznych infekcji. U chorych na CLL częściej występują infekcje wirusowe oraz bakteryjne skóry, płuc, nerek i innych narządów.

U pacjentów w dobrym stanie fizycznym, bez większych problemów zdrowotnych, z zachowaną funkcją nerek zaleca się stosowanie schematu FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab). Natomiast u chorych z istotnymi schorzeniami towarzyszącymi wytyczne zalecają stosowanie chlorambucylu w I linii leczenia, przy czym wskazują również na możliwość wykorzystania następujących terapii alternatywnych.

Z dostępnej literatury (D’Arena 2011) wywnioskowano, że nie opracowano żadnych standardów dotyczących postępowania w przypadku CLL związanej z samoistną trombocytopenią.

Opis wnioskowanego świadczenia

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Część cząsteczki przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której

jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

Nplate wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Nplate można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie opisanych metod leczenia oraz opinii ekspertów klinicznych dla romiplostymu nie istnieje technologia alternatywna, gdyż jest on opcją leczenia dla niewielkiej grupy osób, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne, zatem w praktyce klinicznej brak leczenia romiplostymem oznaczałoby brak aktywnego leczenia lub przewlekłą terapię kortykosteroidami.

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono 4 publikacje przedstawiające 5 opisów przypadków osób z CLL i współistniejącą trombocytopenią. Zanotowano poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu romiplostymu w 3 przypadkach chorych na CLL, w szczególności w zakresie: podwyższenia miana płytek krwi (Pascual 2010, Sinisalo 2010, D'Arena 2011), zmniejszenia liczby krwotoków (Pascual 2010, D'Arena 2011).

Podawanie romiplostymu u osób z CLL i współistniejącą trombocytopenią przyczyniło się do podwyższenia miana płytek krwi i umożliwiło przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (splenektomia).

U jednej osoby z CLL za przyczynę trombocytopenii podejrzewano ubytki zębów, stąd niemożność wnioskowania o skuteczności romiplostymu w CLL.

W przypadku 1 osoby – pacjenta z ograniczonymi rezerwami szpiku kostnego (po przeszczepie) nie wykazano poprawy po podaniu romiplostymu - utrzymywała się uporczywa trombocytopenia (DeRemer 2013).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie leku Nplate (romiplostym) w opisanych przypadkach CLL ze współistniejącą trombocytopenią było dobrze tolerowane, jedynym odnotowanym przypadkiem działania niepożądanego w trakcie terapii romiplostymem była trombocytoza (jest to działanie niepożądane wymienione w ChPL jako niezbyt często występujące tj. z częstością $\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Znaleziono dwa komunikaty bezpieczeństwa z roku 2011 roku na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, dotyczyły one:

- ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych;
- korzyść kliniczną ze stosowania produktu leczniczego Nplate uzyskują wyłącznie pacjenci z małopłytkowością związaną z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną –

brak jest korzyści klinicznych ze stosowania romiplostymu w innych przypadkach małopłytkowości;

- konieczności dokładnej diagnostyki przez rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Nplate, szczególnie u osób powyżej 60 r.ż. oraz wykluczenia zespołów mielodysplastycznych.
- u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki reakcji zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej, w związku z czym romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby, leczonej agonistami TPO.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (lata 2012 i 2013) na romiplostym w ramach chemioterapii niestandardowej we wnioskowanym wskazaniu wydano w 2012 roku jedną zgodę (na 2 wnioski) na kwotę 1 165 941zł, a w 2013 roku wydano jedną zgodę (na 1 wniosek) na kwotę 604 462zł.

Romiplostym nie znajduje się na wykazie stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 roku, natomiast jest finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania romiplostymu w przewlekłej białaczce limfoblastycznej.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących rozpatrywanego wskazania.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.10.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 35/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie romiplostymu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-DS-431-30/2013. Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - romiplostym w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.1 Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, styczeń 2014 r.