



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 227/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013: kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76

Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.

Jednocześnie Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: D 47.1; D 72.1.

Uzasadnienie

Rada nie znalazła spójnych i przekonujących dowodów naukowych uzasadniających dalsze finansowanie imatynibu w większości ocenianych zastosowań. Dowodów albo nie znaleziono, albo są one bardzo słabej jakości, oparte na opisach pojedynczych przypadków, często z wnioskami nawzajem się wykluczającymi. Jedynie w rozpoznaniach ICD-10 D47.1 u pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB oraz D 72.1, pomimo bardzo ograniczonych danych wydaje się, że pacjenci mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania imatynibu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013: w następujących wskazaniach: inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne (ICD-10: C88.7), przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10:



C91.1), ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), podostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.2), inna białaczka szpikowa (ICD-10: C92.7), inne białaczki określonego rodzaju (ICD-10: C94), inne określone białaczki (ICD-10: C94.7), guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD-10: C96.2), inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (ICD-10: C96.7), przewlekła choroba mieloproliferacyjna (ICD-10: D47.1), inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych (ICD-10: D47.7), eozynofilia (ICD-10: D72.1), inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych (ICD-10: D72.8), niektóre choroby dotyczące układu siateczkowo-śródbłonkowego i chłonnego (ICD-10: D76).

Zgodnie z decyzją Ministerstwa, wykonano ocenę skróconą ww. technologii, ograniczoną do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych.

Problem zdrowotny

Przedmiotowe wskazania należą do grupy zaburzeń hematoonkologicznych, rzadko występujących.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Imatynib jest lekiem będącym małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych. Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 roku, imatynib jest refundowany w ramach 3 programów zdrowotnych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”; „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”; „Leczenie zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP) (ICD-10 C44, C49)”.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianej interwencji. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze, opisano opcje terapeutyczne w leczeniu schorzeń będących przedmiotem zlecenia MZ i zamieszczono w rozdziale 4.1.7. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia imatynibem we wnioskowanych wskazaniach. W publikacjach włączonych do przeglądu nie porównywano imatynibu z żadnym komparatorem. W toku prac analitycznych otrzymano jedną odpowiedź od eksperta, w której nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu, natomiast w wyniku niezależnie przeprowadzanego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności imatynibu w leczeniu przedmiotowych wskazań.

Ponadto dla 6 następujących wskazań nie odnaleziono żadnych badań na temat wykorzystania imatynibu w terapii:

- Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne C88.7;
- Inna białaczka szpikowa C92.7;
- Inna określona białaczka C94.7;
- Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych C96.7;
- Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych D47.7;
- Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych D72.8.

Dla pozostałych 9 wskazań odnalezione badania były dyskusyjnej jakości i obejmowały w większości opisy przypadków. Należy nadmienić, że ze względu na pozarejestrowane wskazanie ocenianego produktu oraz na rzadkość występowania niektórych jednostek chorobowych odnalezienie badań o wyższym stopniu referencyjności jest niemożliwe.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników odnalezionych badań dla poszczególnych wskazań:

Przewlekła białaczka limfocytowa C91.1

Włączone do raportu dwie publikacje wskazywały na skuteczność terapii imatynibem w postaci całkowitej cytogenetycznej remisji komórek-klonów z utrzymującymi się pozostałymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi, zaś w drugiej publikacji wykazano, że imatynib podany przed chlorambucylem wzmacnia wrażliwość limfocytów na chlorambucyl w CL, co pozwala osiągnąć dobry efekt terapeutyczny.

Ostra białaczka szpikowa C92.0

Włączono do raportu 19 publikacji, z czego w 4 (Cortes 2003, Matuses 2011, Chevallier 2009 i Malagola 2005) nie wykazano pozytywnego wpływu imatynibu na stan chorych z AML, głównie było to spowodowane brakiem odpowiedzi na leczenie.

Podostra białaczka szpikowa C92.2

Włączono do raportu 4 publikacje, z czego jedna - Breccia 2006 (opis dwóch przypadków) wskazywała w jednym przypadku na nieskuteczność imatynibu, który ostatecznie odstawiono przez wzgląd na efekty toksyczne. Pozostałe 3 publikacje wskazały wpływ imatynibu na poprawę hematologiczną.

Inne białaczki określonego rodzaju C94.0

Włączono do raportu 3 publikacje, z czego jedna (Craig 2008) wykazała nieskuteczność imatynibu z powodu istnienia mutacji powodującej oporność na leczenie tym lekiem, zaś 3 pozostałe wskazały na wpływ imatynibu na kliniczną i molekularną remisję oraz m.in. na wielkość śledziony i stopień nacieczenia szpiku kostnego.

Guzy złośliwe z komórek tucznych C96.2

Włączono do raportu 3 publikacje, z czego dwie wskazywały na skuteczność imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, zaś jedna (Pagano 2008) wykazała, że w pierwszoliniowym leczeniu imatynibem 8/12 osób nie odpowiedziało na terapię, w leczeniu drugoliniowym 4/4 nie odpowiedziało, zaś w leczeniu trzecioliniowym 1/1 wykazała całkowitą odpowiedź.

Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku D47.1

Włączono 4 publikacje, w których w każdej wykazano skuteczność imatynibu.

Eozynofilia D72.1

Włączono 3 publikacje. W jednej z nich (Ogbogu 2009) nie wskazano jednoznacznie na skuteczność imatynibu, gdyż osoby włączone do badania albo osiągały poprawę albo nie reagowały wcale na leczenie. Pozostałe dwie publikacje wskazały na skuteczność imatynibu.

W bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono informację o toczącym się naborze do badania skuteczności imatynibu w następujących wskazaniach: czerwienica prawdziwa, podostra białaczka szpikowa, mastocytoza.

O ile skuteczność imatynibu u dorosłych została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, tak dla populacji pediatrycznej dostępna jest mniejsza liczba badań.

Wśród działań niepożądanych występujących wskutek leczenia imatynibem wymienionych zarówno we włączonych do niniejszego raportu badaniach klinicznych jak i w charakterystyce produktu leczniczego wymienia się: zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość), zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica), zaburzenia oka (np. obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy), zaburzenia naczyniowe (w tym zaczerwienienie twarzy, krwotok), zaburzenia układu oddechowego (duszności, krwawienie z nosa, kaszel), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, biegunka, wymioty), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-

szkieletowe i tkanki łącznej (skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości) a także zaburzenia nerek i dróg moczowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych do opracowania włączono 5 rekomendacji opracowanych przez Cancer Center Ontario, NICE oraz British Committee for Standards in Haematology. Wszystkie rekomendacje kliniczne dotyczyły leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Spośród włączonych do analizy rekomendacji 4 były pozytywne i jedna negatywna (dot. wysokich dawek imatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej). Zgodnie z cytowanymi zaleceniami, imatynib w dawce standardowej jest zalecany w pierwszej linii leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z dodatnim chromosomem Philadelphia. W rekomendacji NICE dodano, że dotyczy to przewlekłej fazy choroby. Imatynib zalecany jest u pacjentów opornych na leczenie lub wykazujących nietolerancję wcześniejszej terapii. Rekomendowane jest włączenie do terapii imatynibu w sytuacji, gdy stwierdza się progresję choroby. W rekomendacji NICE z 2012 roku nie rekomenduje się podawania wysokich dawek imatynibu w leczeniu szybko postępującej przewlekłej białaczki szpikowej.

Rekomendacje finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 20 rekomendacji finansowych opublikowanych przez NHS, PBAC, CED, HAS oraz Ministry of Health and Long-Term Care Ontario. 13 pozytywnych rekomendacji finansowych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: przewlekła białaczka szpikowa (CML), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), agresywna mastocytoza systemowa (ASM) oraz choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD). 7 rekomendacji negatywnych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD), agresywna mastocytoza systemowa (ASM), nowotwory podścieliska układu pokarmowego.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

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-DS-431-16/2013, Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; D76, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.