



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej;  
kod ICD-10: D47**

Raport skrócony

Nr: AOTM-DS-431-28/2013

Data ukończenia: 5 grudzień 2013 r.

## 1. Spis treści

<b>1. Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Wykaz skrótów</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Informacja dotycząca zlecenia MZ</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
1.1. Przedmiot i historia wniosku .....	8
1.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji .....	9
1.3. Problem zdrowotny .....	15
4.1.1. Definicja .....	15
4.1.2. Epidemiologia .....	15
4.1.3. Etiologia i czynniki ryzyka .....	16
4.1.4. Obraz kliniczny .....	17
4.1.5. Diagnostyka .....	18
4.1.6. Leczenie .....	21
4.1.7. Rokowanie .....	25
1.4. Oceniana technologia medyczna .....	25
4.1.8. Charakterystyka .....	25
4.1.9. Rekomendacje kliniczne .....	30
4.1.10. Rekomendacje finansowe .....	32
4.1.11. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych .....	37
1.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce .....	40
4.1.12. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu .....	41
4.1.13. Wybór komparatora .....	41
<b>5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej</b> .....	<b>42</b>
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	42
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	42
5.1.3. D47.0 Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze .....	43
5.1.4. D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku .....	43
5.1.5. D47.2 Gammapatia monoklonalna .....	54
5.1.6. D47.3 Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) .....	54
5.1.7. D47.7 Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych .....	55
5.1.8. D47.9 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony .....	55
5.1.9. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające .....	55

<b>6.</b>	<b>Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>60</b>
<b>7.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>68</b>
<b>9.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>70</b>

## 2. Wykaz skrótów

- ABL** – gen ABL, gen mysiej białaczki Abelsona
- AIAT** – aminotransferaza alaninowa (ang. glutamic pyruvic transferase)
- ALL** – ostra białaczka limfocytowa (ang. acute lymphocytic leukaemia)
- Allo-BMT** – allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. allogeneic bone marrow transplantation)
- AML** – ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
- ASM** - agresywna mastocytoza systemowa (ang. aggressive systemic mastocytosis)
- ANC** – bezwzględna liczba neutrofilii (ang. absolute neutrophil count)
- AspAT** - aminotransferaza asparaginianowa (ang. glutamic oxaloacetic transaminase)
- Auto-BMT** – autologiczny przeszczep szpiku kostnego (ang. autologic bone marrow transplantation)
- BCR** – gen BCR, (ang. Breakpoint Cluster Region)
- BCR/ABL** – gen fuzyjny BCR/ABL
- bd** – brak danych
- C** – komparator
- CEL** – przewlekła białaczka eozynofilowa (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia)
- CML** – przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia)
- DFSP** – guzowaty włóknakiomęsak skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans)
- FDA** - Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
- GIST** – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors)
- HES** – zespół hipereozynofilowy (ang. Hypereosinophilic Syndrome)
- I** – interwencja
- IFN** – interferon
- IL** – interleukina
- IPSS** – ang. International Prognostic Scoring System
- JAK2** – kinaza Janusowa 2
- KIT** – gen KIT kodujący kinazę tyrozynową
- Klasyfikacja FAB**– francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja ostrych białaczek (ang. The French-American-British classification)
- KT** – tomografia komputerowa
- MCL**– białaczka z komórek tucznych (ang. mast-cell leukaemia)
- MDS** – zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndrome)
- MF** - włóknienie szpiku (ang. myelofibrosis)
- MPN** – nowotwory mieloproliferacyjne
- MZ** – Minister Zdrowia
- N** – liczba pacjentów w badaniu,
- n** – liczba pacjentów w grupie,
- NCI**– Amerykański Instytut Onkologii (ang. National Cancer Institute)
- nd** – nie dotyczy,
- O** – wyniki badania
- ODKI** – oświadczenie dotyczące konfliktu interesów,
- P** – populacja
- p** – wartość p
- pc.** – powierzchnia ciała
- PDGFR** - płytkozależny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor)
- Ph+** - obecny chromosom Philadelphia/Filadelfia
- PMF** – pierwotne zwłóknienie szpiku (ang. primary myelofibrosis)
- PT** – idiopatyczna trombocytopenia (ang. primary thrombocythopenia)
- PV** - czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera)
- r.ż.** – rok życia
- RCT** – randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomised control trial)

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

**RP** – Rada Przejrzystości

**RTG** – rentgenografia

**S** – metodologia badania

**SKY-FISH** – metoda wielobarwnej oceny chromosomów

**SM** - mastocytoza systemowa (ang. systemic mastocytosis)

**SMC** – Scottish Medicines Consortium

**TLS** – syndrom rozpadu guza (anf tumour lysis syndrome)

**TSH** – hormon tyreotropowy (ang. thyroid-stimulating hormone)

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.)

Ustawa refundacyjna – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)

**VEGFR** - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. Vascular Endothelial Growth Factor)

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

### 3. Informacja dotycząca zlecenia MZ

---

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

---

Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach):

**podanie imatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej; kody ICD-10: D47.0 D47.1, D47.2, D47.3, D47.7. D47.9**

Zakres finansowanych świadczeń:

**chemioterapia niestandardowa**

---

**Wnioskodawca (pierwotny):** bd

---

---

**Podmioty odpowiedzialne dla produktów  
leczniczych zawierających w swoim składzie  
substancję czynną imatynib:**

1) Novartis Europharm Ltd.

- Glivec 50 mg, kapsułki twarde, 30 kapsulek, kod EAN: 5909990909711  
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 24 kapsułki, kod EAN: 5909990000982  
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 48 kapsulek, kod EAN: 5909990909810  
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 96 kapsulek, kod EAN: 5909990000999  
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 120 kapsulek, kod EAN:  
5909990909827  
- Glivec 100 mg, kapsułki twarde, 180 kapsulek, kod EAN:  
5909990001002  
- Glivec 100 mg, tabletki powlekane, 20 tabletek, kod EAN:  
5909990001040  
- Glivec 100 mg, tabletki powlekane, 60 tabletek, kod EAN:  
5909990001057  
- Glivec 100 mg, tabletki powlekane, 120 tabletek, kod EAN:  
5909990010356  
- Glivec 100 mg, tabletki powlekane, 180 tabletek, kod EAN:  
5909990010363  
- Glivec 400 mg, tabletki powlekane, 10 tabletek, kod EAN:  
5909990001064  
- Glivec 400 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek, kod EAN:  
5909990001071  
- Glivec 400 mg, tabletki powlekane, 90 tabletek, kod EAN:  
5909990010349

2) Teva Pharma B.V.

- *Imatinib Teva, kapsułki twarde, 100 mg*

20 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026035  
20 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026097  
60 kaps., kod EAN: 5909991026042  
60 kaps., kod EAN: 5909991026103  
60 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026059  
60 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026134  
120 kaps., kod EAN: 5909991026066  
120 kaps., kod EAN: 5909991026141  
120 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026073  
120 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026158  
180 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026080  
180 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026165

- *Imatinib Teva, kapsułki twarde, 400 mg*

30 kaps., kod EAN: 5909991026172  
30 kaps., kod EAN: 5909991026240  
30 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026189  
30 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026257  
90 kaps., kod EAN: 5909991026196  
90 kaps., kod EAN: 5909991026264  
90 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026202  
90 x 1 kaps., kod EAN: 5909991026271

- *Imatinib Teva, tabletki powlekane, 100 mg*

20 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025779  
20 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025854  
60 tabl., kod EAN: 5909991025786  
60 tabl., kod EAN: 5909991025861  
60 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025793  
60 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025878  
120 tabl., kod EAN: 5909991025809  
120 tabl., kod EAN: 5909991025885  
120 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025830  
120 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025892  
180 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025847  
180 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025908

- *Imatinib Teva, tabletki powlekane, 400 mg*

30 tabl., kod EAN: 5909991025939  
30 tabl., kod EAN: 5909991025977  
30 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025946  
30 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025984  
90 tabl., kod EAN: 5909991025953  
90 tabl., kod EAN: 5909991025991  
90 x 1 tabl., kod EAN: 5909991025960  
90 x 1 tabl., kod EAN: 5909991026004

#### 4. Problem decyzyjny

##### 1.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM 15 października 2013 r.), dotyczy przygotowania na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie dalszego finansowania ze środków publicznych świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej; kody ICD-10: D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9.

Wskazania opisane kodami zawartymi w zleceniu Ministra Zdrowia zebrano w tabeli poniżej:

**Tabela 1. Wskazania objęte zleceniem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13**

Kod ICD-10	Rozpoznanie
D47.0	Guzy z histiocytoz i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze Guz z komórek tłuszczowych BNO Mastocytoma BNO Nie obejmuje: mastocytoza skórna (Q82.2)
D47.1	Przewlekła choroba mieloproliferacyjna Mielofibroza (z metaplastacją szpikową) Choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona Mieloskleroz (megakariocytowa) z metaplastacją szpikową
D47.2	Gammapatia monoklonalna
D47.3	Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) Nadpłytkowość krwotoczna idiopatyczna
D47.7	Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych
D47.9	Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony Choroba limfoproliferacyjna BNO

Minister Zdrowia w piśmie z dnia 06-11-2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 wyraził zgodę na przygotowanie raportu skróconego ograniczonego do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie stanowiska w sprawie zasadności usunięcia z katalogu chemioterapii niestandardowej imatynibu oraz dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych.

Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej i hematologii zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podanie imatynibu we wnioskowanych wskazaniach w ramach chemioterapii niestandardowej oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Merytorycznej odpowiedzi nie udzielił żaden ekspert poproszony o opinię.



## 1.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Świadczenie opieki zdrowotnej „Podanie imatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniach określonych kodem ICD-10: D47” było wcześniej przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i dotyczyło oceny zasadności usunięcia imatynibu z wykazu świadczeń gwarantowanych 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; C88.7; **D47.1; D47.7**; D72.1; D72.8; D76” (zlecenie Ministra Zdrowia z 9 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13).

Wydane do tej pory stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące ocenianej technologii zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące imatynibu**

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniami mięsakami skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)</b>		
Stanowisko RK nr 12/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie guzowatych włókniami mięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, polegającą na usunięciu świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Rada stoi na stanowisku, aby do czasu utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu guzowatych włókniami mięsaków skóry wskazują na potrzebę usprawnienia sposobu leczenia</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniami mięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uznaje, że analizowane dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania oraz kosztów terapii imatynibem guzowatych włókniami mięsaków skóry wskazują na potrzebę poprawy jakości opieki rozłączanej nad</p>

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>tych chorych oraz poprawienia jakości opieki poprzez utworzenie programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego, zasadne jest kontynuowanie finansowania tej terapii na dotychczasowych zasadach.</p>	<p>pacjentami z tym schorzeniem, poprzez utworzenie programu zdrowotnego, realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju, celem optymalizacji procesu diagnostyki i terapii. Kontynuowanie finansowania przedmiotowej terapii na dotychczasowych zasadach, do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego, zapewni pacjentom z nieoperacyjnymi, nawracającymi lub przerzutowymi włókniakomięsakami skóry odpowiedni dostęp do wpływającej na poprawę ich stanu zdrowia terapii.</p>
<p><b>Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)</b></p>		
<p>Stanowisko RK nr 11/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 7/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznała, że przedstawione dane, dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych, uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie zespołów mielodysplastycznych /mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib) rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uznaje, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa terapii oraz kosztów leczenia imatynibem zespołów mielodysplastycznych/mieloprolifereacyjnych, uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia. Stosowanie w rozpatrywanym wskazaniu produktu leczniczego imatynib, pomimo braku w pełni miarodajnych informacji na temat skuteczności, opłacalności ekonomicznej oraz pomimo wysokich kosztów preparatu, powinno być kontynuowane. W opinii ekspertów klinicznych preparat imatynib jest jedyną skuteczną formą leczenia i pozbawienie pacjentów dostępu do tej konkretnej terapii jest równoznaczne</p>

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>z pozbawieniem ich szansy na poprawę stanu zdrowia. Zgromadzone dowody naukowe są niskiej jakości, nie mniej również stanowią istotną przesłankę świadczącą o skuteczności stosowania preparatu imatynib w analizowanym wskazaniu. Przesłankami ku niefinansowaniu rozpatrywanej technologii medycznej, może być brak dowodów naukowych wysokiej jakości (np. wyniki badań randomizowanych z grupą kontrolną) oraz wysokie koszty leczenia. Te argumenty nie mogą jednak przeważać głosów za utrzymaniem dotychczasowego finansowania leczenia. Zgromadzone informacje (pomimo niskiej jakości) dobitnie wskazują na możliwość uzyskania poprawy stanu zdrowia u pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem. Natomiast skupienie się wyłącznie na finansowym aspekcie problemu decyzyjnego, czyli w tym przypadku oszczędnościach uzyskanych w wyniku zaprzestania finansowania leczenia nie jest zasadne. Stosowanie leku sierocego (a taki status posiada imatynib) rzadko jest kosztowo-efektywne. Najczęściej pochłania spore nakłady finansowe, ale stanowi jednocześnie jedną z ostatnich linii leczenia (nieraz, ratującą życie) dla niewielkiej populacji chorych.</p>
<b>Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)</b>		
<p>Stanowisko RK nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 6/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uznaje, że przedstawione</p>

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”.</p>	<p>dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>W świetle zebranych dowodów naukowych i opinii eksperckich można stwierdzić, że jest to technologia medyczna, która ratuje życie i jej zastosowanie może wyraźnie poprawić rokowanie oraz zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie. Metoda ta daje większe szanse na wyleczenie przy mniejszym ryzyku wystąpienia powikłań, w porównaniu do innych metod, m.in. zastosowania przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Daje też szansę na zmniejszenie wczesnej toksyczności i odległych następstw leczenia, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów pediatrycznych. Ponadto, dołączenie do chemioterapii imatynibu wyraźnie poprawia rokowania pacjenta i zwiększa szansę uzyskania remisji cytogenetycznej. Dotychczasowe stosowanie tego preparatu wyraźnie poprawiło wyniki leczenia pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem. W przypadku pacjentów pediatrycznych, stosowanie imatynibu umożliwia wykonanie alloprzeszczepu i wyzdrowienie.</p>
<p><b>Objęcie refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057, w ramach programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C 18, C 20, C 48"</b></p>		
<p>Stanowisko RP nr 99-101/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89-91/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”. Jednocześnie rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349, w ramach proponowanego programu lekowego:</p> <p>"Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C 18, C 20, C 48".</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze, iż</p>

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczania mutacji KIT/PDGFRA.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną imatynibu ocenianą w oparciu o dwa randomizowane badanie kliniczne: ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo), badanie DDG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) oraz opinie ekspertów klinicznych i uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości akceptuje proponowane leczenie uzupełniające, które jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku w zaleceniach amerykańskich i europejskich. Aktualnie brak jest alternatywnej opcji aktywnego leczenia.</p>	<p>największą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Glivec® w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C18, C 20, C48" poszerzonego o populację pacjentów po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10- C15, C16, C17, C18, C20, C48" poszerzonego o populację pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Jednocześnie w ślad za Stanowiskiem Rady Prezes Agencji uważa, że kryterium zastosowania wnioskowanej terapii GIST powinno obejmować potwierdzenie obecności mutacji genu KIT lub/i PDGFRA, aby wyłączyć z leczenia uzupełniającego przypadki GIST o genotypie o niskiej wrażliwości na leczenie imatynibem.</p> <p>Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo) oraz SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) wskazują na skuteczność kliniczną imatynibu w postępowaniu pooperacyjnym w przypadku GIST o dużym ryzyku nawrotu. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych oraz wytycznymi postępowania klinicznego preparat Glivec powinien być stosowany we wnioskowanym wskazaniu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, zwłaszcza w świetle aktualnego braku alternatywnej opcji</p>

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		aktywnego leczenia.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 227/2013 z dnia 28 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 151/2013 z dnia 28 października 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D 47.1; D 72.1.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w przypadku większości wskazań określonych zleceniem Ministra Zdrowia brak jest dowodów naukowych bądź dowody te są bardzo słabej jakości, oparte na opisach pojedynczych przypadków, często z wnioskami wykluczającymi się wzajemnie. W odniesieniu do odnalezionych rekomendacji międzynarodowych instytucji i towarzystw, także one nie reprezentują spójnego stanowiska w kwestii finansowania imatynibu w ocenianych wskazaniach.</p> <p>Jedynie w rozpoznaniach ICD-10 D47.1 u pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB oraz D72.1, pomimo bardzo ograniczonych danych wydaje się, że pacjenci mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania imatynibu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>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.</p> <p>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</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p>

### 1.3. Problem zdrowotny

#### 4.1.1. Definicja

Klasyfikacja WHO wg ICD-10: D47 obejmuje grupę chorób : inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, w skład której zalicza się:

- D47.0 Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze  
Guz z komórek tucznych BNO  
Mastocytoma BNO  
Nie obejmuje: mastocytoza skórna (ICD-10: Q 82.2)
  - D47.1 Przewlekła choroba mieloproliferacyjna  
Mielofibroza (z metaplastją szpikową)  
Choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona  
Mieloskleroza (megakariocytowa) z metaplastją szpikową
  - D47.2 Gammopatia monoklonalna
  - D47.3 Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)  
Nadpłytkowość krwotoczna idiopatyczna
  - D47.7 Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych
  - D47.9 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony  
Choroba limfoproliferacyjna BNO
- 

#### 4.1.2. Epidemiologia

##### D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*)

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub PT.

##### D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *Monoclonal Gammopathy of undetermined significance*)

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 r.ż., u 3% >70 r.ż., u 5% populacji >80 r.ż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokarabskiej niż kaukaskiej.

##### D47.3 Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Rzeczywista częstość występowania nie jest znana; chorobę nieznacznie częściej obserwuje się u kobiet, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 60 lat; często pojawia się <40 r.ż.; bardzo rzadko <20 r.ż.

### 4.1.3. Etiologia i czynniki ryzyka

#### D47.0 Guzy histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa - u dorosłych. W większości przypadków układowej mastocytozy stwierdza się obecność mutacji punktowych w obrębie genu kodującego transbłonowy receptor c-KIT, których wynikiem jest jego stała aktywacja, niezależna od obecności liganda KIT. Prowadzi to do niekontrolowanej proliferacji mastocytów i ich oporności na mechanizmy apoptozy. Ostatnio postuluje się również rolę w patomechanizmie mastocytozy innych onkogennych mutacji, zwłaszcza w obrębie genu supresorowego nowotworów TET2 oraz genu N-RAS. Mastocytoza może przybierać postać skórną lub układową.

#### D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu.

#### D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytozowego, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego. Istnieje wewnątrzklonalna zmienność dotycząca mutacji genu immunoglobulin i MGUS wydaje się wywodzić z komórek strefy przedrozrodowej, której progenitor - przekraczając centrum rozrodcze - podlega mutacji. Rozwój choroby do postaci szpiczaka plazmocytozowego może być zależny od niekontrolowanego rozrostu pojedynczego klonu. Istnieje stale określony wskaźnik progresji do szpiczaka plazmocytozowego, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy oraz innych chorób limfoproliferacyjnych. Technika FISH obrazuje niektóre zaburzenia cytogenetyczne towarzyszące szpiczakowi, powstające w przebiegu MGUS w pewnym czasie. Badania prowadzone na mikromacierzach określają MGUS jako znacznie bliższą szpiczakowi niż prawidłowym komórkom plazmatycznym. Do chwili obecnej nie zidentyfikowano żadnego mechanizmu odpowiedzialnego za progresję od jednej do drugiej postaci opisywanych stanów patologicznych.

#### D47.3 Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postaci mogą mieć różny przebieg: zakrzepy są rzadsze w poliklonalnej PT, podobnie ryzyko transformacji w białaczkę. Płytki w PT są często czynnościowo nieprawidłowe i wykazują zaburzenia agregacji in vitro. Duże



wartości płytek ( $>1000 \times 10^9 / l$ ) wiążą się z nabytym zespołem von Willebranda, zmniejszenie liczby płytek koryguje nieprawidłowość i zmniejsza liczbę krwotoków.

#### 4.1.4. Obraz kliniczny

##### D47.0 Guzy histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tucznych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność. Objawy zajęcia narządów obejmują: powiększenie wątroby i śledziona, cechy niewydolności wątroby, zaburzenia wchłaniania, cytopenię (w zakresie 1 lub więcej układów), złamania kości, jak również objawy ze strony układu oddechowego, serca, układu nerwowego. Wśród objawów mastocytozy wyróżnia się objawy „tłącego się” procesu chorobowego (tzw. objawy B będące wyrazem masy guza), do których należą: wysokie stężenie tryptazy w surowicy ( $>200 \text{ ng/ml}$ ), obecność więcej niż 30% mastocytów w szpiku, nadmierna komórkowość szpiku z utratą komórek tłuszczowych, dyskretne cechy dysmielopoezy bez istotnych cytopenii, cechy zespołu mielodysplastycznego lub mieloproliferacyjnego według WHO oraz organomegalia przy zachowanej funkcji narządów (hepato-, splenomegalia lub powiększenie węzłów chłonnych  $>2 \text{ cm}$  w KT lub USG). Nieobecność wyżej wymienionych cech oznacza indolentną mastocytozę układową, natomiast obecność objawów z grupy B upoważnia do rozpoznania „tłącej się” mastocytozy. Agresywną postać choroby rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia cech uszkodzenia narządów (objawy C: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, cechy niewydolności wątroby, hipersplenizm, utrata masy ciała i hipoalbuminemia, osteoporoza, złamania patologiczne).

##### D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki.

##### D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

Typowo bezobjawowy przebieg, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii. Brak odchyień od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby. Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

#### D47.3 Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Charakteryzuje się utrzymującą się nadpłytkowością niebędącą ani postacią reaktywną (np. wtórną w stosunku do innej przyczyny), ani spowodowaną innym zespołem mieloproliferacyjnym lub mielodysplastycznym. Jest to rozpoznanie z wykluczenia i choroba może być biologicznie heterogenna. Rozpoznanie często ustala się na podstawie rutynowej morfologii; do 30% chorych nie ma objawów. Zgłoszenie się do lekarza może być spowodowane pojawieniem się objawów naczynioruchowych, zakrzepów i (lub) krwawień. Objawy naczynioruchowe występują u 40% chorych, są to: bóle głowy, światłowstręt, omdlenia, nietypowe bóle w klatce piersiowej, zaburzenia widzenia, parestezje, siność siatkowata oraz erytromialgia (rumień z uczuciem pieczenia w obrębie stóp spowodowany zamknięciem mikrokrążenia palców). Objawy krwotoczne pojawiają się u 25% chorych (nasilone u < 5%), są to: łatwe siniaczenie się, krwawienia z błon śluzowych lub z przewodu pokarmowego, lub niemające uchwytnej przyczyny, przedłużające się krwawienie po urazie lub zabiegu chirurgicznym. Zakrzepy pojawiają się u ok. 20% chorych (nasilone u <10%); częściej tętnicze niż żyłne, np. zawał serca, incydent naczyniowo-mózgowy. Splenomegalię stwierdza się u <40% chorych (występuje rzadziej i jest mniej nasilona niż w pozostałych zespołach mieloproliferacyjnych). Do atrofii śledziony może dojść w wyniku nawracających zawałów mikrokrążenia. Nawracające poronienia lub opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, wynikające z mnogich zawałów łożyska, mogą pojawić się u młodych kobiet chorujących na PT.

#### **4.1.5. Diagnostyka**

##### D47.0 Guzy histiocytozów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie rozpoznania i określenie stadium choroby, co wyznacza następne leczenie. Do badań niezbędnych w rozpoznaniu mastocytozy należy pełne i dokładne badanie internistyczne, a ponadto:

- badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem mikroskopowym, podstawowe badania biochemiczne (+ badanie tryptazy w surowicy), badanie cytologiczne, cytogenetyczne, immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej szpiku kostnego, badanie histopatologiczne trepanobiopsji, badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie c-KIT;
- badania obrazowe: USG jamy brzusznej i w razie potrzeby tomografia komputerowa (KT);
- biopsja skóry i ewentualnie innych narządów podejrzanych o nacieki;
- badanie wydalania histaminy i PGD2 w 24-godzinnej zbiórce moczu;
- w razie obecności eozynofilii we krwi obwodowej — badanie metodą FISH lub RT-PCR w kierunku mutacji FIP1L1-PDGFR alfa. Podstawą rozpoznania skórnej postaci mastocytozy są objawy skórne oraz ocena histopatologiczna wycinka skóry.

##### D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku

Kryteria duże:

- Hiperprolifracja megakariocytowa z atypią megakariocytów<sup>1</sup> w badaniu szpiku, zwykle współistniejąca z retikulinowym lub kolaganowym włóknieniem; w przypadku nieobecności włóknienia retikulinowego zmianom w megakariocytach musi towarzyszyć zwiększenie komórkowości szpiku charakteryzujące się proliferacją granulopoezy i często zmniejszeniem odsetka erytropoezy.

Stwierdzenie obecności mutacji JAK2<sup>617V>F</sup> lub innego markera klonalności (np. MPL-515W>L/K) lub przy braku potwierdzenia klonalności wykluczenie włóknienia szpiku spowodowanego procesem zapalnym albo chorobą nowotworową.

Wykluczenie PV<sup>2</sup>, PBSz<sup>3</sup>, MDS<sup>4</sup> i innych nowotworów szpikowych.

Kryteria małe:

- Leukoerytroblastoza we krwi obwodowej;
- Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej;
- Niedokrwistość;
- Splenomegalia.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów dużych i 2 kryteriów małych.

Parametry morfologii krwi są niecharakterystyczne. Najczęściej występuje niedokrwistość. U około połowy chorych stwierdza się stwardnienie kości (osteosclerosis).

Minimum postępowania diagnostycznego obejmuje:

- wywiad ze szczególnym uwzględnieniem osłabienia i objawów katabolizmu (utrata masy ciała, stany podgorączkowe, poty nocne);
- badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielkości śledziony, wątroby i węzłów chłonnych;
- badania laboratoryjne:
  - panel podstawowy: morfologia z rozmazem, LDH, badanie w kierunku obecności mutacji genu JAK2, biopsja aspiracyjna szpiku (może być „sucha”) oraz badanie histopatologiczne trepanobiopsji,
  - panel rozszerzony (w przypadku nieobecności mutacji JAK2): badanie mutacji genu MPL, RTG kości długich.

#### D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Konieczne jest przeprowadzenie kompletu badań typowych w celu potwierdzenia rozpoznania szpiczaka plazmocytozy. Przeprowadza się elektroforezę białek surowicy z wykonaniem immunofiksacji oraz densytometrii w celu wykrycia, charakterystyki i oceny ilościowej paraprotein -IgG występuje w 66% przypadków, IgA w 20%, IgM w 10%, postaci białonowej stwierdza się w 1% przypadków, postaci z łańcuchami lekkimi - w 1%, średnie stężenie paraproteiny wynosi ok. 15 g/l.

---

<sup>1</sup> Obecność małych lub dużych megakariocytów z zaburzonym stosunkiem jądrowo/cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, rozdętymi lub nieregularnie pofałdowanymi jądrami.

<sup>2</sup> Poprzez stwierdzenie nieobecności zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości charakterystycznych dla PV w wyniku leczenia substytucyjnego żelazem chorych z obniżonym stężeniem ferrytyny. Wykluczenie PV opiera się na ocenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Badanie masy krążących erytrocytów nie jest konieczne.

<sup>3</sup> Nieobecność chromosomu Ph lub rearanżacji BCR/ABL.

<sup>4</sup> Nieobecność dysgranulopoezy i dyserytropoezy w badaniu szpiku

Elektroforeza próbki moczu pozwala na wykrycie jedynie małych wartości stężenia białka Bence Jonesa (w zasadzie 1 g/24 h). Rozpoznanie potwierdza stwierdzenie stabilnych wartości stężenia paraprotein oraz innych parametrów chorobowych w trakcie długotrwałych obserwacji.

Ilościowej oceny immunoglobulin dokonuje się metodą nefelometryczną; jedynie w 25% przypadków wykazuje ona "immunoparezę" niezaangażowaną w klasie Ig.

Stężenie beta2-mikroglobuliny w surowicy jest prawidłowe (z wyjątkiem przypadków przebiegających z niewydolnością nerek). W badaniu aspiracyjnym szpiku stwierdza się <10% plazmocytów, średnio jedynie ok. 5%. Badanie cytogenetyczne szpiku nie wykazuje odchyień od normy w ocenie opartej na technikach konwencjonalnych, ale metodą FISH wykrywa się wszystkie nieprawidłowości opisywane w MM i MGUS; del(13), t(4; 14), mutacje ras, rzadziej inaktywacja p16 i p53.

Trepanobiopsja szpiku nie wykazuje cech infiltracji plazmocytami, jak również osteoklastycznej destrukcji kostnej. Morfologia krwi obwodowej nie wykazuje niedokrwistości ani cytopenii, z wyjątkiem zmian zależnych od innych stanów patologicznych.

Badania biochemiczne surowicy krwi nie wykazują hiperkalcemii ani innych cech niewydolności nerek.

W badaniach radiologicznych elementów szkieletu brak ewidentnych cech osteolizy lub złamania patologicznego. Osteoporoza może współistnieć z innymi powodów, np. w przebiegu menopauzy u kobiet. Inne badania obrazowe nie wchodzą w zakres postępowania rutynowego; MRI rdzenia kręgowego, FDG-PET oraz obrazowanie techniką 99mTc-MIBI nie wykazują zmian patologicznych w przebiegu MGUS.

Kryteria rozpoznania MGUS:

- Paroproteina w stężeniu <30 g/l;
- Plazmocyty stwierdzone w badaniu cytologicznym szpiku <10%;
- Brak cech innych chorób limfoproliferacyjnych z linii B-komórkowej;
- Nieobecność uszkodzeń narządowych lub tkankowych zależnych od szpiczaka;

#### Czynniki ryzyka progresji choroby

W chwili rozpoznania nie istnieją swoiste cechy tej choroby, które identyfikują chorych podatnych na progresję, jednakże jej ryzyko wzrasta, gdy:

- stężenie paraproteiny wynosi >15 g/l;
- stwierdza się typ paraprotein IgM, w mniejszym stopniu IgA oraz IgG;
- odsetek plazmocytów w cytologicznej ocenie szpiku przekracza 5%;
- stwierdza się krążące komórki plazmatyczne we krwi obwodowej (wykazane metodą immunofluorescencji);
- występują inne potencjalne czynniki ryzyka w trakcie identyfikacji - obecność paraprotein w moczu, angiogeneza szpikowa, immunopareza

#### D47.3 Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

##### **Badanie pełnej krwi**

Utrzymująca się liczba płytek >600x10<sup>9</sup> /l (może osiągać nawet wartość 5000x10<sup>9</sup> /l).

Stężenie Hb zazwyczaj w normie; może być zmniejszone, podobnie jak MCV (średnia objętość komórki), w wyniku przewlekłej utraty krwi.

Liczba leukocytów zazwyczaj w normie zwiększony zakres rozkładu płytek.

Średnia objętość płytki zazwyczaj w normie. Wynik morfologii (licznik automatyczny) może mylić w ciężkich przypadkach, ponieważ płytki olbrzymie mogą być liczone jako erytrocyty.

#### **Rozmaz krwi obwodowej**

Nadpłytkowość, zmienny kształt i rozmiar płytek (anizocytoza), płytki olbrzymie i zlepy płytek; fragmenty megakariocytów; może występować bazofilia; nieprawidłowości erytrocytów różnego stopnia: mogą pojawić się niedobarwliwe mikrocyty i zmiany wynikające z hiposplenizmu.

Rozmaz szpiku nie jest podstawą rozpoznania może wykazywać zwiększoną liczbę płytek i zlepow, megakariocyty atypowe, w tym mikromegakariocyty i inne zaburzenia dojrzewania.

#### **Trepanobiopsja szpiku**

Komórkowość zazwyczaj zwiększona; liczba megakariocytów zwiększona, z tworzeniem zlepow, wielopostaciowością jąder i nietypową ploidią jąder.

Pozostałe elementy:

- Może wystąpić nieprawidłowy rozkład i zaburzenia dojrzewania; włókna retykulinowe w normie lub zwiększona ilość (25%); bez cech włóknienia;
- Badanie cytogenetyczne: wynik nieprawidłowy u 5% chorych; nie ma charakterystycznych zaburzeń; czasem pojawia się 20q-lub 21q-;
- Stężenie kwasu moczowego zwiększone u 25% chorych;
- Pseudohiperkaliemia u 25% chorych;
- Białka ostrej fazy: CRP i fibrynogen oraz OB zazwyczaj w normie;
- Czas krwawienia: zazwyczaj w normie (zwiększony u ok. 20% chorych) - rzadko użyteczny; badanie agregacji płytek nie przyczynia się do ustalenia rozpoznania.

#### **4.1.6.Leczenie**

##### D47.0 Guzy histiocytów i komórek tłuszcznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Podstawowy problem stanowi rzadkość występowania chorób z tej grupy, która uniemożliwia wykonywanie badań klinicznych w większych grupach pacjentów. W następstwie trudno jest opracować standardy leczenia mastocytozy, dostępne dane są ograniczone i oparte na badaniach niewielkich grup pacjentów. Dostępne sposoby leczenia w niewielkim stopniu wpływają na przeżycie pacjentów, a doświadczenia w zakresie przeszczepiania komórek macierzystych są wciąż ograniczone. Mastocytoza skórna oraz łagodna mastocytoza układowa zwykle wymagają jedynie obserwacji i leczenia objawowego. W leczeniu objawów skórnych oraz ze strony przewodu pokarmowego stosuje się leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, fotochemioterapię PUVA, H2-blokery, inhibitory pompy protonowej, kromoglikan disodowy. W przypadku zmian kostnych podaje się preparaty wapnia, witaminę D3 oraz bisfosfoniany. Leczenie mastocytozy układowej ma także charakter objawowy i polega głównie na kontroli objawów zależnych od uwalniania mediatorów komórek tłuszcznych. Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku występowania reakcji anafilaktycznych (unikanie czynników degranulujących mastocyty, w tym

znieczulenia ogólnego, oraz odpowiednio szybkie leczenie doraźne). W postaciach bardziej zaawansowanych należy wdrożyć leczenie cytoredukcyjne (stosowano arabinozyd cytozyny, doksorubicynę, daunorubicynę i winkrystynę, w monoterapii lub w skojarzeniu). Na obecnym etapie wiedzy zaleca się rozpoczęcie leczenia agresywnych postaci choroby za pomocą IFN-alfa-2b, zwykle w skojarzeniu z kortykosteroidami. Interferon alfa jest często uważany za lek cytoredukcyjny I rzutu w terapii objawowej mastocytozy układowej. W przypadku oporności lub nietolerancji INF-alfa bądź konieczności szybkiego zmniejszenia masy guza w I linii leczenia stosuje się również kladrybinę. Pozytywne doświadczenia w leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych chorych z obecną mutacją wrażliwą na ich działanie zaowocowały zatwierdzeniem przez FDA imatinibu w dawce 400 mg/d. do leczenia dorosłych chorych na agresywną mastocytozę bez mutacji KITD816V lub z nieznanym stanem mutacji KIT. Większość pacjentów z obecną mutacją onkogenu FIP1L1-PDGFR $\alpha$  odpowiada na leczenie imatinibem w dawce 100 mg/d. Wyniki badań imatinibu i nilotinibu wykazują jednak ich niewielką przydatność u większości chorych na mastocytozę (z obecną mutacją KITD816V). W badaniach dasatynibu wykazano pewną skuteczność tej substancji u chorych z obecną mutacją KITD816V, jednak liczba danych jest zbyt mała. Trwają intensywne badania midostaurinu (PCK412), aktywnego wobec mutantów KIT D816Y oraz D826V. Badania 1. i 2. fazy dają nadzieję na przełom w leczeniu mastocytozy, choć na obecnym etapie wiedzy nie można określić docelowej grupy pacjentów, którzy potencjalnie odniosą korzyść z tej terapii. Obiecujące wstępne wyniki w badaniach na zwierzętach uzyskano też, stosując masitinib, inhibitor kinazy tyrozynowej aktywny wobec kinaz KIT, PDGFR i LYN. Istnieją ponadto pojedyncze doniesienia o skuteczności cyklosporyny A w skojarzeniu z metyloprednizolonem, hydroksymocznika oraz talidomidu.

Białaczkę mastocytową próbuje się leczyć za pomocą schematów stosowanych w przypadku ostrych białaczek mieloblastycznych, jednak odpowiedź na leczenie jest krótkotrwała, a rokowanie nie ulega zmianie. Podejmowano pojedyncze próby ratunkowego allo-BMT u pacjentów szczególnie źle rokujących. Przy znacznej splenomegalii, zwłaszcza z towarzyszącym hipersplenizmem, można wykonać splenektomię.

#### D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Celem leczenia PMF jest ustąpienie lub zmniejszenie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wydłużenie okresu przeżycia, którego mediana wynosi około 5 lat. Przeżycie jest jednak zróżnicowane w zależności od występujących niekorzystnych czynników ryzyka.

Do niekorzystnych czynników ryzyka zalicza się:

- wiek powyżej 65 lat;
- stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl;
- liczba krwinek białych powyżej 25 G/l;
- obecność blastów we krwi obwodowej  $\geq 1\%$ ;
- obecność objawów ogólnych.

Stwierdzenie występowania jednego objawu zalicza chorego do grupy pośredniego ryzyka 1 (IPSS INT-1, International Prognostic Scoring System), dwóch objawów - grupy pośredniego ryzyka 2 (INT-2), powyżej 2 objawów - do grupy wysokiego ryzyka.

Ponieważ nie ma skutecznego leczenia przyczynowego, istnieje zgodność, że u chorych bez objawów choroby i niekorzystnych czynników ryzyka można nie podejmować leczenia i ograniczyć się do ścisłej obserwacji. U chorych z występującymi objawami, zwłaszcza przy obecności innych niekorzystnych czynników ryzyka, należy zawsze rozważyć włączenie leczenia.

- U osób poniżej 65. roku życia, z obecnością przynajmniej 1 czynnika wysokiego ryzyka, należy rozważyć transplantację allogenicznego szpiku, szczególnie gdy chorzy ci posiadają dawcę rodzinnego.
- Syntetyczne androgeny i steroidy pozostają leczeniem z wyboru u chorych z niedokrwistością, po wykluczeniu innych jej przyczyn (np. niedoboru żelaza) oraz małopłytkowością. Prednizon stosuje się początkowo w dawkach 0,5–1 mg/kg mc./d. Danazol stosowany w dawce 600 mg/d. przez okres co najmniej 6 miesięcy przynosi zmniejszenie niedokrwistości u 30–60% chorych (efekt występuje często dopiero po 3 miesiącach leczenia). Leczenie należy prowadzić pod kontrolą funkcji wątroby.
- Zwłaszcza we wczesnych fazach oraz u kobiet w ciąży (lub mogących zajść w ciążę) wskazany jest rIFNa-2b 500 000 do 3 milionów jednostek 3 razy w tygodniu lub pegylowany rIFNa-2a 45 lub 90 µg raz w tygodniu.
- Leczenie cytoredukcyjne należy podejmować w hiperproliferacyjnych postaciach zwłóknienia szpiku i rozważać przy znacznej organomegalii. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik w początkowych 0,5–1,5 g/d., pod kontrolą morfologii. Lekiem skutecznym jest także melfalan w niskich dawkach.
- Leczenie substytucyjne należy każdorazowo rozważać przy ciężkich objawach niedokrwistości i obecności skazy krwotocznej, zwłaszcza przy liczbie płytek poniżej 20 G/l.
- U chorych z objawowym, opornym na leczenie powiększeniem śledziony, zawałem śledziony, ciężkimi objawami ogólnymi, niekontrolowaną hemolizą, niedokrwistością zależną od transfuzji, oporną na leczenie małopłytkowością można rozważyć splenektomię, choć zabieg ten jest obarczony wysokim ryzykiem powikłań. W przygotowaniu do zabiegu należy dążyć do maksymalnej cytoredukcji i stosować profilaktycznie leczenie przeciwzakrzepowe. Podobny efekt można osiągnąć, stosując napromienienie śledziony. Do tego typu terapii powinni być kwalifikowani chorzy niebędący kandydatami do leczenia chirurgicznego oraz chorzy z koniecznością paliatywnego leczenia bólu.
- Włączenie anagrelidu można rozważyć u pacjentów, u których jedynym objawem choroby jest nadpłytkowość powyżej 450 G/l.
- W przypadku objawowych ognisk hematopoezy pozaszpikowej umiejscowionych poza wątrobą i śledzioną dobre efekty uzyskuje się dzięki napromienianiu (0,1–1 Gy w 5–10 frakcjach).

#### **Leczenie niestandardowe:**

- talidomid w dawce nie wyższej niż 50 mg/d., z niskimi dawkami prednizonu jest obecnie zalecany u chorych z cytopeniami opornymi na leczenie androgenami i steroidami kory nadnerczy;
- efekt poprawy stężenia hemoglobiny można osiągnąć, stosując leki stymulujące eryropoezę (erytropoetyna w dawce 30 000 jm. 1 raz w tygodniu lub darbopoetyna 5 mg co 3 tygodnie), zwłaszcza u chorych ze względnie niskim jej stężeniem w surowicy (<125 mj./ml).

#### D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Nie ma potrzeby leczenia, zakłada się długotrwałą obserwację chorych z monitorowaniem parametrów laboratoryjnych oraz objawów klinicznych niezbędnych do uchwycenia ewentualnej progresji. Kliniczne i

laboratoryjne badania kontrolne (morfologia, PV, parametry nerkowe, stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy, poziom immunoglobulin w surowicy, ocena stężenia paraprotein w surowicy i moczu) przeprowadza się początkowo co 3 mies., następnie co 6 mies., a później raz na rok.

W przypadkach wątpliwości dotyczących rozpoznania (np. starsza chora ze stężeniem paraproteiny <30 g/l i osteoporozą) kolejną ocenę przeprowadza się po ok. 3-6 mies.; z reguły pozwala to na różnicowanie pomiędzy MGUS a szpiczakiem.

Należy uprzedzać chorych o konieczności wcześniejszego niż zaplanowane badania klinicznego w wypadku pojawienia się niejasnych objawów chorobowych

#### D47.3 Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Celem jest zmniejszenie ryzyka oraz występowania powikłań zakrzepowych i krwotocznych poprzez normalizację liczby płytek ( $<400 \times 10^9 /l$ ); należy wyważyć ryzyko powikłań względem potencjalnego ryzyka wczesnych i późnych powikłań stosowanej terapii (np. kwas acetylosalicylowy) oraz leczenia cytotoksycznego. Chorego należy nakłonić do zmiany stylu życia (zaprzestanie palenia, ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie nadwagi), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakrzepów i miażdżycy naczyń. Należy unikać stosowania NLPZ i standardowych dawek kwasu acetylosalicylowego. Chorzy o małym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych Częstość występowania zakrzepów zaledwie  $< 2:100$  chorych na rok, a krwotoków ok.  $1:100$  chorych na rok; ryzyko nie zwiększa się w ciąży i podczas zabiegów chirurgicznych. Obserwacja i ewentualnie podawanie kwasu acetylosalicylowego 75 mg/24h (jeśli nie ma przeciwwskazań) bez leczenia cytotoksycznego. Chorzy o średnim ryzyku Leczenie cytoredukcyjne: należy stosować u chorych ze znaczną nadpłytkowością ( $>1500 \times 10^9 /l$ ), u których występuje zwiększone ryzyko zakrzepów. Pozostali chorzy w tej grupie: mogą być leczeni małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (jeśli nie ma przeciwwskazań) i obserwowani.

Palacze: powinni być zachęceni do zaprzestania palenia, a osoby otyłe do redukcji masy ciała w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepów.

Chorzy o dużym ryzyku. Kontrola liczby płytek: przez stosowanie hydroksymocznika zmniejsza się ryzyko zakrzepów w tej grupie chorych. Hydroksymocznik: jest lekiem z wyboru dla chorych  $>60$  rż. (0,5-1,5 g/24 h dawka podtrzymująca, po uprzedniej większej dawce wstępnej mającej zmniejszyć liczbę płytek do  $< 400 \times 10^9 /l$ ); stosowany u chorych z objawami klinicznymi,  $< 60$  rż., nietolerujących anagrelidu i interferonu alfa w celu uzyskania normalizacji liczby płytek; działania uboczne: mielosupresja, owrzodzenia jamy ustnej, wysypka; przeciwwskazany w ciąży i podczas karmienia piersią. Anagrelid (2-2,5 mg/24 h) jest lekiem preferowanym u chorych  $<60$  rż. (zwłaszcza u osób w wieku rozrodczym); wpływa na dojrzewanie megakariocytów; działania uboczne: bóle głowy, kołatania serca, zatrzymanie płynów; przeciwwskazany w ciąży i u chorych z zastoinową niewydolnością serca lub rozpoznaną chorobą serca. Interferon alfa (3-5 Mj.m 3-5 x/tydz.): pozwala na kontrolowanie liczby płytek w PT u młodszych chorych nietolerujących leczenia anagrelidem; nie powoduje ryzyka wystąpienia wtórnej AML rzadko stosowany z uwagi na niewygodne dawkowanie (iniekcje podskórne) i częste objawy nietolerancji.

Terapia radioaktywnym  $^{32}P$  (2,3 mCi/m<sup>2</sup> i.v., dawkę można powtórzyć po 3-6 mies.): może być dobrym sposobem leczenia u starszych chorych ( $>75$  rż.) lub u osób, u których nie udaje się stosować regularnej



terapii hydroksymocznikiem; działania uboczne: mielosupresja, odległe ryzyko wystąpienia wtórnej AML. Kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/24h polecany u chorych po przebytych incydencie zakrzepowym nasila ryzyko krwotoku (najbezpieczniej jest, gdy liczba płytek wynosi  $<1000 \times 10^9 / l$ ) i przynosi szybką ulgę przy erytromialgii (w ciągu 2-3 dni); należy szczególnie ostrożnie stosować u chorych po przebytych krwotoku lub owrzodzeniu przewodu pokarmowego; może istnieć potrzeba stosowania inhibitorów receptora H2 lub inhibitorów pompy protonowej; zwiększanie dawki kwasu acetylosalicylowego w znaczący sposób zwiększa ryzyko krwotoku. U chorych nietolerujących kwasu acetylosalicylowego lekiem zamiennym jest dipirydamol.

#### 4.1.7. Rokowanie

##### D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Ponad 50% chorych umiera z przyczyn niezależnych od choroby w trakcie ok. 25-letniego okresu obserwacji. 1% przypadków wykazuje progresję do szpiczaka, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy lub innych chorób limfoproliferacyjnych. Około 10% chorych wykazuje progresję w okresie 8 lat od rozpoznania, 26% po 25 latach. 5% nie wykazuje progresji; może jednak zwiększyć się stężenie paraproteiny.

##### D47.3 Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Choroba ma zazwyczaj przebieg łagodny i oczekiwany czas przeżycia jest zbliżony do normy populacyjnej. Ryzyko zagrażających życiu powikłań lub transformacji w białaczkę jest bardzo małe; jednak ryzyko przejścia w AML zwiększa się po zastosowaniu leczenia cytotoksycznego, które powinno się stosować z dużą ostrożnością. Potrzeba leczenia powinna być określona indywidualnie, po rozważeniu ryzyka leczenia w powiązaniu z ryzykiem powikłań zakrzepowych (np. palenie papierosów, wywiad rodzinny), wartości morfologii, śmiertelności i wieku chorego. Ryzyko wystąpienia AML wynosi 5-10%, a ryzyko przejścia w mielofibrozę ok. 5%

Źródło:

M. Krzakowski, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011 r. Tom II, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Dmoszyńska A, Robak T. Podstawy Hematologii, Lublin 2008

Dmoszyńska A. Hematologia, Wielka Interna. Warszawa 2011

### 1.4. Oceniana technologia medyczna

#### 4.1.8. Charakterystyka

Tabela 3. Opis ocenianej technologii medycznej – imatynib (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Glivec)

<p>Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)</p>	<p>L01XE01 – inhibitory kinazy białkowej, imatynib</p>
<p>Wskazania rejestracyjne</p>	<p>Produkt leczniczy Glivec jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z <b>nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową</b> (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) <b>z chromosomem Philadelphia</b> (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia</li> </ul>

	<p>pierwszego rzutu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z <b>CML Ph+ w fazie przewlekłej</b>, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego,</li> <li>• dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną <b>ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL)</b> w skojarzeniu z chemioterapią,</li> <li>• dorosłych pacjentów z <b>nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL</b> w monoterapii,</li> <li>• dorosłych pacjentów z <b>zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi</b> (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR),</li> <li>• dorosłych pacjentów z <b>zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym</b> (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR.</li> </ul> <p>Nie oceniano wpływu produktu leczniczego Glivec na wynik transplantacji szpiku.</p> <p style="text-align: center;">Glivec jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, <b>Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST)</b>,</li> <li>• leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia <b>Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)</b>. Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego,</li> <li>• leczeniu dorosłych pacjentów z <b>nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP)</b> oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Mechanizm działania</b></p>	<p>Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>Dawki po 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem.</p> <p style="text-align: center;"><i><u>Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów</u></i></p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Glivec wynosi 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej CML.</p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Glivec wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie akceleracji.</p> <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Glivec wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w przebiegu przełomu blastycznego.</p> <p>U pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia</p>

lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 400 mg do 600 mg lub 800 mg w leczeniu fazy przewlekłej choroby, lub z 600 mg do 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej.

#### Dawkowanie w CML u dzieci

U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę 340 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg).

U dzieci, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m<sup>2</sup> pc do 570 mg/m<sup>2</sup> pc na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej.

#### Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec to 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów z Ph+ALL w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL.

Dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL monoterapia produktem leczniczym Glivec w dawce 600 mg na dobę jest bezpieczna, skuteczna i może być stosowana do czasu wystąpienia progresji choroby.

#### Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup> pc.). U dzieci z Ph+ ALL zaleca się dawkę dobową w wysokości 340 mg/m<sup>2</sup> pc. (nie należy stosować dawki całkowitej większej niż 600 mg).

#### Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

#### Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku reakcji niepożądanych na lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

#### Dawkowanie w GIST

Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec u dorosłych pacjentów z postaciami GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, wynosi 400 mg/dobę.

Dane dotyczące zwiększenia dawki leku z 400 mg do 600 mg lub 800 mg u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w czasie stosowania mniejszej dawki, są ograniczone.

	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Glivec w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie w DFSP</u></p> <p>U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka produktu leczniczego Glivec to 800 mg na dobę.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane</u></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Glivec można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci z 340 mg/m<sup>2</sup> pc do 260 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Środki ostrożności</b>	<p>W przypadku stosowania produktu leczniczego Glivec równocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Glivec z inhibitorami proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, niektórymi antybiotykami makrolidowymi, substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel, chynidyna) lub warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny. Jednoczesne podawanie imatynibu z innymi produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub ziele dziurawca <i>Hypericum perforatum</i>) może istotnie zmniejszać ekspozycję na Glivec, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego nie należy stosować jednocześnie silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Niedoczynność tarczycy</u></p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Glivec, donoszono o klinicznych przypadkach niedoczynności tarczycy, występujących u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, którym zastępczo podawano lewotyrosynę. U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>).</p> <p style="text-align: center;"><u>Toksyczność dla wątroby</u></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi) należy szczegółowo monitorować obraz krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych. Należy zauważyć, że pacjenci z GIST mogą mieć przerzuty do wątroby, które mogą prowadzić do zaburzenia jej czynności.</p> <p>Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz martwicę wątroby. W przypadku leczenia skojarzonego imatynibem i chemioterapią w dużych dawkach odnotowano zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby. Należy dokładnie monitorować czynność wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu i schematów chemioterapii, o których wiadomo, że mogą powodować zaburzenia czynności wątroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zatrzymanie płynów</u></p> <p>U około 2,5% pacjentów z nowo rozpoznaną CML, przyjmujących produkt Glivec występowało znacznego stopnia zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny obrzęk). Dlatego jest wysoce wskazane regularne</p>

kontrolowanie masy ciała pacjentów.

#### Czynność serca

Należy uważnie monitorować pacjentów z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub niewydolnością serca w wywiadzie, a wszyscy pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi niewydolności serca lub nerek wymagają oceny lekarskiej i leczenia.

U pacjentów z zespołem hipereozynofilowym z utajonym naciekaniami komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń funkcji lewej komory było związane z degranulacją komórek zespołu hipereozynofilowego przed rozpoczęciem leczenia imatynibem. Donoszono, że stan ten jest odwracalny po podaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym, zastosowaniu środków podtrzymujących krążenie i czasowym odstawieniu imatynibu. Ponieważ po zastosowaniu imatynibu sporadycznie zgłaszano działania niepożądane ze strony serca, należy przed rozpoczęciem leczenia dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanzacją genu PDGFR mogą być związane z wysokim stężeniem eozynofili. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z wysokim stężeniem eozynofili, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji z kardiologiem, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie stężenia troponiny w surowicy. Jeśli którykolwiek z wyników tych badań okaże się nieprawidłowy, należy rozważyć dalszą obserwację kardiologiczną i profilaktyczne zastosowanie steroidów układowych (1–2 mg/kg) przez jeden lub dwa tygodnie na początku leczenia, jednocześnie z podawaniem imatynibu.

#### Krwawienie z przewodu pokarmowego

W badaniu z udziałem pacjentów z GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami stwierdzono zarówno krwawienia z przewodu pokarmowego jak i krwawienia wewnątrz guza. Ponieważ zwiększenie unaczynienia i skłonność do krwawień jest cechą charakterystyczną i naturalnym obrazem klinicznym GIST, należy zastosować standardowe postępowanie i procedury w celu monitorowania i leczenia krwawienia u wszystkich pacjentów.

#### Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Glivec, zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego.

#### Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących produkt Glivec należy regularnie wykonywać pełne badanie krwi. Leczenie produktem leczniczym Glivec pacjentów chorych na CML może być związane z wystąpieniem neutropenii lub trombocytopenii. Jednakże pojawienie się obniżonej liczby krwinek prawdopodobnie zależy od stopnia zaawansowania choroby i jest częstsze u pacjentów w fazie akceleracji choroby lub w przełomie blastycznym, niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML. W takich przypadkach można przerwać leczenie produktem leczniczym Glivec lub zmniejszyć dawkę leku.

U pacjentów otrzymujących produkt Glivec należy regularnie oceniać czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa).

	<p>U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, całkowity wpływ imatynibu zawartego w osoczu na organizm wydaje się być większy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć.</p> <p style="text-align: center;"><i><u>Dzieci i młodzież</u></i></p> <p>Donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatynib dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. Długoterminowe skutki długotrwałego leczenia imatynibem na wzrost u dzieci nie są znane. Dlatego jest zalecane ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci w czasie leczenia imatynibem.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p style="text-align: center;">Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wielka Brytania</p>
Data pierwszej rejestracji i przedłużenia	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 listopada 2001 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 listopada 2006</p>

#### 4.1.9. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji oraz towarzystw naukowych, dotyczących zastosowania imatynibu. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim.

Tabela 4. Przegląd rekomendacji dotyczących zastosowania imatynibu

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	NICE 2012	Dasatynib, nilotynib i standardowe dawki imatynibu w <u>leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki szpikowej</u>	<b><u>Standardowa dawka imatynibu jest zalecana w leczeniu pierwszego rzutu choroby u osób dorosłych w fazie przewlekłej przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia</u></b>
2	NICE 2012	Dasatynib, wysokie dawki imatynibu i nilotynibu w leczeniu opornej na imatynib <u>przewlekłej białaczki szpikowej (CML)</u> i dasatynibu oraz nilotynibu dla pacjentów z <u>przewlekłą białaczką szpikową,</u>	<b><u>Wysokie dawki imatynibu nie są zalecane w leczeniu białaczki przewlekłej, szybko postępującej lub w fazie przelomu blastycznego (CML z chromosom Filadelfia oporna na standardowe dawki imatynibu).</u></b>  Osoby, które obecnie otrzymują dasatynib lub wysokie dawki imatynibu w leczeniu CML powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia.

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		u których leczenie imatynibem nie powiodło się z powodu nietolerancji	
3	Cancer Care Ontario 2004	Leczenie <u>przewlekłej białaczki szpikowej</u> imatynibem  Practice Guideline Report #6-15	<p><b>Imatynib jest zalecany w pierwszej linii leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Filadelfia.</b> Zalecana dawka początkowa wynosi 400 mg, podawana doustnie raz na dobę. U pacjentów, którzy nie wykazują pełnej odpowiedzi hematologicznej po trzech miesiącach terapii lub przynajmniej niewielkiej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia, dawka imatynibu powinna być zwiększona do 400 mg, podawana doustnie, dwa razy na dobę.</p> <p>Imatinib jest zalecany u pacjentów, którzy stali się oporni na leczenie lub wykazują nietolerancję wcześniejszej terapii (np. interferon + / - cytarabina, hydroksykarbamid) lub u których stwierdzono progresję choroby czy też doszło do przyspieszenia rozwoju choroby lub fazy przełomu blastycznego. W przypadku pacjentów z przyspieszonym rozwojem choroby lub fazy blastycznej białaczki, początkowa dawka imatynibu powinna wynieść 600 mg doustnie, raz dziennie zwiększana do dawki 400 mg doustnie, dwa razy dziennie, w przypadku gdy nie uzyskano odpowiedzi hematologicznych lub cytogenetycznych.</p>
4	NICE 2003	Wytyczne dotyczące zastosowania imatynibu w <u>leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej</u>	<p>Imatynib jest rekomendowany w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia w przewlekłej fazie choroby.</p> <p>Imatynib jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów cierpiących na przewlekłą białaczkę szpikową z obecnym chromosomem Filadelfia, u których początkowo wykazuje się chorobę w stadium akceleracji lub przełomu blastycznego. Dodatkowo imatynib rekomendowany jest jako opcja terapeutyczna dla pacjentów, u których choroba postępowała z fazy przewlekłej do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, w przypadku gdy nie otrzymywali wcześniej imatynibu.</p> <p>Decyzja o zastosowaniu imatynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, którzy są leczeni interferonem alfa (leczenie pierwszej linii) powinna być podjęta po uwzględnieniu tolerancji i odpowiedzi na leczenie interferonem alfa oraz po rozmowie z pacjentem.</p>
5	British Committee for Standards in Haematology	Leczenie <u>przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z BCR/ABL</u>	<p>Faza przewlekła choroby: leczenie imatynibem lub zgodnie ze schematem leczenia zawierającym imatynib. Standardowa dawka początkowa dla osób dorosłych wynosi 400 mg dziennie.</p> <p>Zaawansowana faza choroby: pacjenci nie poddani wcześniej terapii imatynibem mogą być nim leczeni w dawce 600 lub 800 mg dziennie. U pacjentów, którzy przeszli do zaawansowanej fazy choroby w czasie kuracji imatynibem kontynuowanie leczenia jest nieuzasadnione.</p>



## 4.1.10. Rekomendacje finansowe

Tabela 5. Informacje o stanie finansowania imatinibu

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
<b>NHS - National Health Service</b>			
1	NHS 2002	Imatinib mesylate (Glivec) Summary of Recommendation No. 01/02	Zalecany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.  <b><u>Zaakceptowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej</u></b> pod ogólnym nadzorem hematologów/onkologów, w kontekście aktualnych wytycznych dotyczących przedmiotowego leku wydanych przez Brytyjskie Towarzystwo Hematologii (listopad 2001).
2	NHS 2007	Imatinib (Glivec) Rekomendacja No. 429/07	Imatinib (Glivec) nie jest rekomendowany w NHS Scotland w leczeniu <b><u>dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) i/lub przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) z rearanzacją FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math></u></b> .  Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland.
3	NHS 2007 (2)	Imatinib (Glivec) Rekomendacja No. 427/07	Imatinib (Glivec) nie jest rekomendowany w NHS Scotland w leczeniu <b><u>dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph + ALL)</u></b> w skojarzeniu z chemioterapią.  Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland.
4	NHS 2007 (3)	Imatinib (Glivec) Rekomendacja No. 430/07	Imatinib (Glivec) nie jest rekomendowany w NHS Scotland w leczeniu <b><u>dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym włóknakiomięsakiem guzowatym skóry (DFSP) i dorosłych pacjentów z nawrotem lub przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego</u></b> .  Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland.
5	NHS 2007 (4)	Imatinib (Glivec) Rekomendacja No. 428/07	Imatinib (Glivec) nie jest rekomendowany w NHS Scotland w leczeniu <b><u>dorosłych pacjentów z zespołem mielodysplastycznym/mieloproliferacyjnym (MDS/MPD) związany z rearanzacją PDGFR</u></b> .  Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland.



Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
<b>PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</b>			
6	PBAC 2005	Pozytywne rekomendacje PBAC, lipiec 2005	Imatynib, tabletki, 100 mg i 400 mg Glivec w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) oraz nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego: rekomendacja pozytywna dla leczenia <b><u>przewlekłej białaczki szpikowej (CML) oraz nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego</u></b> (w kontekście zmiany regulacji dotyczących leczenia imatynibem)
7	PBAC 2006	Pozytywne rekomendacje PBAC, listopad 2006	Imatynib, tabletki, 100 mg i 400 mg (Glivec) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) – zmiana ograniczeń w kwestii kontynuacji leczenia w fazie przewlekłej CML  PBAC zgodził się na zmianę kryteriów kontynuacji dostaw dla pacjentów w <b><u>przewlekłej fazie przewlekłej białaczki szpikowej</u></b>
8	PBAC 2007	PBAC, lipiec 2007 – decyzje o nierekomendowaniu wnioskowanych technologii medycznych	Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec)  Złożono wniosek o rozszerzenie bieżącej listy o imatynib we wskazaniach: <b><u>nieresekcyjny, nawracający i/lub z przerzutami włókniakomięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), dorośli pacjenci cierpiący na zespół hipereozynofilowy (hypereosinophilic syndrome, HES) i/lub przewlekłą białaczkę eozynofilową (chronic eosinophilic leukemia, CEL), choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (myelodysplastic syndromes/myeloproliferative diseases - MDS/MPD) powiązane z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (Platelet-derived growth factor – PDGF), agresywna systemowa mastocytoza bez mutacji D816V c-kit lub z nieznanym statusem mutacji c-kit.</u></b>  PBAC odrzucił wniosek ze względu na niejasne korzyści kliniczne i niejasną efektywność kosztową.
9	PBAC 2007 (2)	PBAC, lipiec 2007, dokument podsumowujący w sprawie: Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec)	Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec)  Złożono wniosek o rozszerzenie bieżącej listy o imatynib we wskazaniach: <b><u>ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia – ALL) z ekspresją chromosomu Filadelfia lub z ekspresją kinazy BCR-ABL u pacjentów nowo zdiagnozowanych lub pacjentów z przerzutami czy opornością na leczenie.</u></b>  Rekomendacja pozytywna (akceptowana efektywność kosztowa w porównaniu z samą chemioterapią)
10	PBAC 2007	Imatynib, tabletki 100 mg	Wniosek o rozszerzenie istniejącej listy wskazań dla imatynibu o cztery

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
	(3)	i 400 mg (Glivec)	<p>choroby rzadkie: <b><u>włókniakomięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), zespół hipereozynofilowy, choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne i agresywna mastocytoza układowa.</u></b></p> <p>Rekomendacja negatywna.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niewystarczające dowody większej efektywności imatynibu w porównaniu z leczeniem standardowym, niezadowalająca jakość badań</li> <li>- zwrócono uwagę na badanie B2225 i niski poziom całkowitej odpowiedzi w DFSP - 1 na 12 pacjentów</li> <li>- w zespole mielodysplastycznym / mieloproliferacyjnym u 3 z 7 pacjentów stwierdzono całkowitą odpowiedź wśród których u 2 stwierdzono rearanżację PDGFR co uwzględniono we wniosku jako ograniczenie leczenia imatynibem.</li> <li>- podkreślono, że dane dotyczące skuteczności stosowania u wszystkich pacjentów z zespołem hipereozynofilowym / przewlekłą białaczką eozynofilową były ograniczone i obciążone znaczną niepewnością.</li> <li>- podkreślono, że serie przypadków dla systemowej mastocytozy były bogate w informacje i wskazały, że odpowiedź na imatynib była uwarunkowana obecnością rearanżacji FIP1L1-PDGFR, 13/13 pacjentów z tą rearanżacją osiągnęło wyraźną, trwałą, całkowitą odpowiedź.</li> </ul> <p>Rekomendacja negatywna ze względu na niewystarczające dane na temat skuteczności i efektywności kosztowej.</p>
11	PBAC 2008	Imatynib, tabletki 100 mg i 400 mg (Glivec)	<p>Wniosek o rozszerzenie istniejącej listy wskazań dla imatynibu o cztery choroby rzadkie: <b><u>włókniakomięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), zespół hipereozynofilowy/przewlekła białaczka eozynofilowa (HES/CEL), choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) i agresywna mastocytoza układowa (ASM).</u></b></p> <p>PBAC rekomenduje wprowadzenie na listę imatynibu we wskazaniach: <b><u>włókniakomięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), zespół hipereozynofilowy/przewlekła białaczka eozynofilowa (HES/CEL), choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) i agresywna mastocytoza układowa (ASM)</u></b> w oparciu o akceptowalne korzyści kliniczne przy wysokich kosztach w porównaniu ze standardowym</p>

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			<p>leczeniem.</p> <p>PBAC zaakceptował skuteczność kliniczną w podgrupach rzadkich chorób uwzględniając wysokie wskaźniki odpowiedzi, pomimo małej liczby pacjentów i braku wyników wysokiej jakości. PBAC zauważył, że jakość odpowiedzi po leczeniu imatynibem jest znacznie lepsza w porównaniu z leczeniem standardowym i uznał, że dane z opisu przypadków wyraźnie odzwierciedlają klinicznie istotną korzyść dla pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie imatynibem.</p> <p>Wyniki analizy opłacalności obarczone są znaczną niepewnością i brakiem wielu danych. W związku z tym właściwe wydaje się przyjęcie stanowiska, że terapia bez zastosowania imatynibu ma podobną skuteczności jak terapia imatynibem we wnioskowanych podgrupach populacji. PBAC zauważył, że istnieje ryzyko ciągłego stosowania leku u pacjentów, którzy nie doznają żadnych korzyści z leczenia lub u których leczenie imatynibem jest tylko zmiennikiem dla tańszych terapii.</p> <p>PBAC zaleca ograniczenia za pośrednictwem Tasmanian Specialised Drugs Program podobne do innych list dla imatynibu w celu gromadzenia danych.</p>
12	PBAC 2008 (2)	Pozytywne rekomendacje PBAC, marzec 2008	<p>Imatynib (Glivec) 100 mg i 400 mg, tabletki w leczeniu chorób rzadkich wrażliwych na leczenie imatynibem.</p> <p>PBAC rekomenduje umieszczenie na listach refundacyjnych imatynibu we wskazaniach: <b><u>włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespół hipereozynofilowy, przewlekła białaczka eozynofilowa, zespoły mielodysplastyczne i mieloproliferacyjne, agresywna mastocytoza układowa.</u></b></p> <p>Decyzję podjęto na podstawie akceptowalnych korzyści klinicznych, akceptowalnych lecz wysokich kosztów w porównaniu z leczeniem standardowym.</p>
13	PBAC 2009	Pozytywne rekomendacje PBAC, marzec 2008	<p>Imatynib, tabletki, 100 mg i 400 mg (Glivec)</p> <p>Wniosek o rozszerzenie obecnej listy o leczenie adjuwantowe <b><u>pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji pierwotnego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego</u></b> przy spełnieniu odpowiednich kryteriów.</p> <p>PBAC odrzucił wniosek ze względu na niejasne korzyści oraz wysoką i bardzo niejasną efektywność kosztową.</p>
14	PBAC 2012 (2)	Pozytywne rekomendacje PBAC, wrzesień 2012	<p>Imatynib, tabletki, 100 mg i 400 mg (Glivec)</p> <p>Pozytywna rekomendacja w sprawie wydłużenia maksymalnego czasu stosowania imatynibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) z 12 miesięcy do 3 lat pod warunkiem utrzymania efektywności kosztowej z pierwszej decyzji dla rocznego leczenia adjuwantowego.</p>
<b>CED - Committee to Evaluate Drugs</b>			
15	CED 2007	Imatynib w <b><u>przewlekłej</u></b>	CED zaleciła wprowadzenie na listy Ontario Drug Benefit (ODB)

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		<b><u>białaczce szpikowej (CML)</u></b>	<p>imatynib (Gleevec) we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (CML), według określonych kryteriów.</p> <p>Na podstawie rekomendacji CED zapewniono środki publiczne na imatynibu (Gleevec) w leczeniu <b><u>przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Filadelfia w fazie przewlekłej oraz fazie akceleracji i/lub przełomu blastycznego.</u></b></p>
16	CED 2011	<p>Imatynib w <b><u>ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL)</u></b></p>	<p>Przedmiot rekomendacji: imatynib (Gleevec) 100 mg, 400 mg, tabletki.</p> <p>CED <b><u>rekomenduje finansowanie imatynibu (Gleevec) w ramach Exceptional Access Program pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia</u></b> zgodnie z określonymi kryteriami. CED zwraca uwagę, że ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia charakteryzuje się złym rokowaniem i ograniczonymi możliwościami leczenia. Podczas gdy nie udowodniono, że imatynib zwiększa przeżycie, udowodniono jego znaczący wpływ na remisję, co uznawane jest za znaczący wynik zdrowotny w tej jednostce chorobowej.</p>
<b>HAS - Haute Autorité de Santé</b>			
17	HAS 2007	<p>Opinia TRANSPARENCY COMMITTEE HAS w sprawie włączenia Glivec 100 mg i 400 mg (tabletki) do listy leków refundowanych w lecznictwie szpitalnym we wskazaniu: <b><u>leczenie dorosłych z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) i/lub przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math></u></b></p>	<p>Transparency Committee HAS rekomenduje włączenie do listy leków refundowanych, zaakceptowanych w lecznictwie szpitalnym i publicznym, produktu leczniczego Glivec we wnioskowanych, rozszerzonych wskazaniach ze 100% refundacją.</p>
18	HAS 2007 (2)	<p>Opinia TRANSPARENCY COMMITTEE HAS w sprawie włączenia Glivec 100 mg i 400 mg (tabletki) do listy leków refundowanych w lecznictwie szpitalnym we wskazaniu: <b><u>zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) związane z rearanżacją PDGFR</u></b></p>	<p>Transparency Committee HAS rekomenduje włączenie do listy leków refundowanych, zaakceptowanych w lecznictwie szpitalnym i publicznym, produktu leczniczego Glivec we wnioskowanych, rozszerzonych wskazaniach ze 100% refundacją.</p>

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
19	HAS 2009	Opinia TRANSPARENCY COMMITTEE HAS w sprawie Glivec 100 mg i 400 mg (tabletki) we wskazaniu: <b><u>leczenie adjuwantowe dorosłych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) z dużym ryzykiem nawrotu po resekcji Kit (CD117) pozytywnego GIST</u></b>	Transparency Committee HAS rekomenduje włączenie do listy leków refundowanych, zaakceptowanych w leczeniu szpitalnym i publicznym, produktu leczniczego Glivec we wnioskowanych, rozszerzonych wskazaniach ze 100% refundacją.
<b>Ministry of Health and Long-Term Care Ontario</b>			
20	Ministry of Health and Long-Term Care Exceptional Access Program, Ontario 2013	Kryteria refundacji w ramach Exceptional Access Program	Imatynib (Gleevec i generyki: 100mg, 400 mg, tabletki) Refundacja we wskazaniach: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego z przerzutami <b><u>(GIST)</u></b> oraz leczenie <b><u>adjuwantowe pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST)</u></b> – z ograniczeniami, <b><u>dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Filadelfia</u></b> , u których stwierdza się hematologiczną lub cytogenetyczną odpowiedź na leczenie

#### 4.1.11. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych

##### Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych opracowanych przez Cancer Center Ontario, NICE oraz British Committee for Standards in Haematology. Wszystkie rekomendacje kliniczne dotyczyły leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, która nie jest przedmiotem zlecenia MZ. 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 Filadelfia. 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.

##### Podsumowanie rekomendacji finansowych

Odnaleziono 20 rekomendacji finansowych. Do analizy włączono 5 rekomendacji NHS, 9 rekomendacji PBAC, 2 rekomendacje CED, 3 rekomendacje HAS oraz 1 rekomendację Ministry of Health and Long-

Term Care Ontario. Zgodnie z rekomendacją NHS z 2002 roku imatynib jest rekomendowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Pozostałe rekomendacje NHS z 2007 roku są negatywne i dotyczą finansowania imatynibu we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z ekspresją chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią, dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym i/lub z przewlekłą białaczką eozynofilową z rearanżacją FIP1L1-PDGFR, dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym włókniakomięsakiem guzowatym skóry (DFSP), dorosłych pacjentów z nawrotem lub przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, dorosłych pacjentów z zespołem mielodysplastycznym/mieloproliferacyjnym (MDS/MPD) związanym z rearanżacją PDGFR. Rekomendacje są negatywne ponieważ podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie dokonał zgłoszenia do SMC w odniesieniu do przedmiotowego produktu w przedmiotowym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Scotland. Zgodnie z rekomendacją PBAC z 2005 roku imatynib jest rekomendowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej oraz nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego. W roku 2007 PBAC wydał dwie negatywne rekomendacje dotyczące finansowania imatynibu. Jedną z nich we wskazaniach: nieresekcyjny, nawracający i/lub z przerzutami włókniakomięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), leczenie dorosłych pacjentów cierpiących na zespół hipereozynofilowy (HES) i/lub przewlekłą białaczkę eozynofilową (CEL), choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) powiązane z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF), agresywną systemową mastocytozę bez mutacji D816V c-kit lub z nieznanym statusem mutacji c-kit oraz drugą dla wskazań: włókniakomięsak guzowaty skóry (dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP), zespół hipereozynofilowy, choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne i agresywna mastocytoza układowa. W roku 2008 wydano rekomendacje pozytywne dla wskazań uwzględnionych w rekomendacjach negatywnych z 2007 roku. Dodatkowo w 2007 roku PBAC wydał rekomendację pozytywną dotyczącą leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z ekspresją chromosomu Filadelfia a w 2009 roku opublikowano negatywną rekomendację dotyczącą finansowania imatynibu we wskazaniu: leczenie adjuwantowe pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji pierwotnego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego. CED w roku 2007 i 2011 wydał pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania imatynibu we wskazaniach: przewlekła białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna. W latach 2007 i 2009 opublikowano 3 pozytywne rekomendacje HAS, w których wyrażono pozytywną opinię na temat finansowania imatynibu we wskazaniach: zaawansowany zespół hipereozynofilowy, przewlekła białaczka eozynofilowa z rearanżacją FIP1L1-PDGFR, zespoły mielodysplastyczne i mieloproliferacyjne związane z rearanżacją PDGFR oraz jako leczenie adjuwantowe GIST z dużym ryzykiem nawrotu po resekcji. W roku 2013 w Kanadzie wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania imatynibu we wskazaniach: GIST oraz ostrą białaczką limfoblastyczną.

Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia imatynibem

Podsumowanie rekomendacji klinicznych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna (+) /negatywna (-)
NICE	2012	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa z ekspresją chromosomu Filadelfia (dorośli), dawka standardowa (CML)	+
NICE	2012	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło efektu (wysokie dawki imatynibu) (CML)	-
CCO	2004	Kanada	- przewlekła białaczka szpikowa z ekspresją chromosomu Filadelfia (CML)	+
NICE	2003	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa z ekspresją chromosomu Filadelfia w przewlekłej fazie choroby (CML)	+
BCSH	bd	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa z BCR/ABL (faza przewlekła i zaawansowana) (CML)	+
Podsumowanie rekomendacji finansowych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna/negatywna
NHS	2002	Wielka Brytania	- przewlekła białaczka szpikowa (CML)	+
NHS	2007	Wielka Brytania	- zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES) - przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFA	-
NHS	2007 (2)	Wielka Brytania	- ostra białaczka limfoblastyczna z ekspresją chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią	-
NHS	2007 (3)	Wielka Brytania	- nieresekcyjny włóknomięsak guzowaty skóry (DFSP), nawroty lub przerzuty DFSP nie kwalifikujące się do leczenia operacyjnego	-
NHS	2007 (4)	Wielka Brytania	- zepoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne związane z rearanżacją PDGFR	-
PBAC	2005	Australia	- przewlekła białaczka szpikowa (CML) - nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	+
PBAC	2006	Australia	- przewlekła białaczka szpikowa (CML)	+
PBAC	2007	Australia	- włóknomięsak guzowaty skóry (DFSP) - zespół hipereozynofilowy (HES)/przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) - choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) powiązane z rearanżacją PDGF - agresywna mastocytoza systemowa (ASM)	-
PBAC	2007 (2)	Australia	- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z ekspresją chromosomu Filadelfia lub ekspresją kinazy BCR/ABL	+
PBAC	2007 (3)	Australia	- włóknomięsak guzowaty skóry (DFSP)	-

			- zespół hipereozynofilowy (HES) - choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) - agresywna mastocytoza układowa (ASM)	
<b>PBAC</b>	2008	Australia	- włóknakiomięsak guzowaty skóry (DFSP) - zespół hipereozynofilowy (HES)/przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) - choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) - agresywna mastocytoza układowa (ASM)	+
<b>PBAC</b>	2008 (2)	Australia	- włóknakiomięsak guzowaty skóry (DFSP) - zespół hipereozynofilowy (HES) - przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) - zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) - agresywna mastocytoza układowa (ASM)	+
<b>PBAC</b>	2009	Australia	- pierwotny nowotwór podścieliska układu pokarmowego (GIST) z wysokim ryzykiem nawrotu (GIST)	-
<b>PBAC</b>	2012	Australia	- nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)	+
<b>CED</b>	2007	Kanada	- przewlekła białaczka szpikowa (CML)	+
<b>CED</b>	2011	Kanada	- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z chromosonem Filadelfia	+
<b>HAS</b>	2007	Francja	- zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES) - przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR	+
<b>HAS</b>	2007 (2)	Francja	- zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) związane z rearanżacją PDGFR	+
<b>HAS</b>	2009	Francja	- leczenie adjuwantowe dorosłych z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST)	+
<b>MHLC</b>	2013	Kanada	- nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) - ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z obecnością chromosomu Filadelfia	+

#### 1.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 roku, imatynib jest refundowany w ramach 3 programów zdrowotnych: „Leczenie zaawansowanego włóknakiomięsak guzowatego skóry (DFSP) (ICD-10 C44, C49)”, „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”.

W tabeli poniżej zaprezentowano liczbę wniosków, liczbę wydanych zgód i wielkość finansowania imatynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D47 ze środków publicznych (dane NFZ) w ramach chemioterapii niestandardowej.



Tabela 7. Wielkość finansowania imatynibu w 2012 i 2013 r. w przedmiotowym wskazaniu

Rok	Substancja czynna [dawka]	Wskazanie określone kodem ICD10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość refundacji leku dla wydanych zgód [PLN]
2012	Imatynib – mg	D.47	1	2	41 738,40
2013	Imatynib - mg	D.47	1	1	22 119,12

#### 4.1.12. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

Aktualna praktyka kliniczna na podstawie dostępnej literatury została zaprezentowana w podrozdz. 4.1.6.

Zdaniem eksperta poproszonego o przekazanie opinii - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n .med. I. Frydeckiej aktualną praktykę kliniczną we wskazaniu ICD-10:

- D47.0 - w przypadku szybkiej progresji stanowi polichemioterapia. Leczenie histiocytozy z komórek Langerhansa zależy od charakteru zmian. Przy niskim ryzyku wycięcie chirurgiczne zmiany, glikokortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. U chorych wysokiego ryzyka – polichemioterapia [uwaga AOTM: histiocytoza złośliwa określona jest kodem ICD-10: C96.1 a histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – D76.0, należy nadmienić, że wykorzystano fragmenty opinii możliwe do odczytania w przekazanych dokumentach];
- D47.1 – w początkowym okresie stanowisko wyczekujące. W okresie progresji hydroksymocznik, melfalan, interferon alfa, androgeny, glikokortykosteroidy, alloBMT;
- D47.2: chorzy na szpiczaka o powolnym przebiegu nie wymagają leczenia, w stadiach zaawansowanych – chemioterapia, leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu, autoBMT;
- D47.3 – glikokortykosteroidy, immunoglobuliny dożyłne, leki immunosupresyjne, rytuksymab, agoniści receptora trombopoetyny, splenektomia.

#### 4.1.13. Wybór komparatora

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianej interwencji. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze, opisano opcje terapeutyczne dla schorzeń będących przedmiotem zlecenia MZ i zamieszczono w rozdziale 4.1.6. 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.

## 5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

### 5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania imatynibu w leczeniu rozpoznanych hematologicznych o następujących kodach ICD-10: D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9 przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed via Medline (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 4)
- Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 4)
- Embase via Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 4)

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** nie ograniczano;

**Interwencja:** leczenie imatynibem

**Komparator:** nie ograniczano

**Punkty końcowe:** nie ograniczano

**Dodatkowe ograniczenia:**

Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenia językowe – włączano publikacje jedynie w języku polskim i angielskim. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

### 5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego dla żadnego ze wskazań.

W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed, Embase i Cochrane Library (patrz strategię wyszukiwania - załącznik 4) nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności imatynibu w monoterapii w przedmiotowych wskazaniach.

W bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono informacje o toczącym się naborze do badania skuteczności imatynibu w następujących wskazaniach: czerwienica prawdziwa, podostra białaczka szpikowa, mastocytoza oraz o dwóch zakończonych badaniach dot. imatynibu w czerwienicy prawdziwej.

Źródło:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00038675?term=imatynib+AND+atypical+cml&rank=1> (dostęp 22-10-2013 r.)

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430066?term=imatynib&rank=286> (dostęp 28-11-2013 r.)

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120821?term=imatynib&rank=363> (dostęp 28-11-2013 r.)

### 5.1.3. D47.0 Guzy z histiocytołów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 4.1) nie odnaleziono publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniającej kryteriów włączenia do raportu.

### 5.1.4.D47.1 Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

W wyniku powtórzenia przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 4.2) na potrzeby poprzedniego raportu AOTM-DS-431-16/2013 dotyczącego zastosowania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu odnaleziono 12 publikacji, spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu. Po analizie pełnych tekstów postanowiono wykluczyć 7 z nich:

- Bastie 2004 (opis 12 przypadków, badanie nie podaje wyników leczenia osiągniętych za pomocą imatynibu, a opisuje jedynie efekty uboczne terapii);
- Hasselbach 2003 (opis 11 przypadków idiopatycznego włóknienia szpiku ICD-10 D47.4, niewłaściwe wskazanie);
- Klion 2004 (opis przypadków, w tym 7 osób leczonych imatynibem, jednak kryteria włączenia do badania nie do końca odpowiadają przewlekłej chorobie mieloproliferacyjnej, bo były to kryteria dla mieloproliferacyjnej odmiany HES: (1) eozynofilia powyżej  $1,5 \times 10^9/L$  uzyskana w dwóch badaniach w ciągu ostatnich 6 miesięcy, (2) nieznaną etiologią eozynofilii pomimo badań klinicznych, (3) objawy poważnych uszkodzeń organów wewnętrznych i (4) przynajmniej 4 z podanych dodatkowych kryteriów laboratoryjnych);
- Tefferi 2006 (praca pogładowa);
- Wróbel 2003 (opis przypadku pacjentki z osteomielifibrozą i m.in.. powiększoną śledzioną, w publikacji brak konkretnych wyników badań);
- Selvi 2013 (opis 2 przypadków pacjentów; jednego z zespołem hipereozynofilowym i chorobą mieloproliferacyjną szpiku; drugiego z eozynofilią i zwiększoną liczbą megakariocytów oraz I stopniem mielofibrozy w szpiku kostnym - jednak brak dokładnej diagnozy choroby mieloproliferacyjnej szpiku);
- Han 2006 (opis 5 przypadków chorych mężczyzn z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną z translokacją t(5;12) jednak bez konkretnych wyników badań).

Ostatecznie do niniejszego raportu postanowiono włączyć 5 publikacji:

- Iyama 2008 (opis przypadku pacjenta z chorobą mieloproliferacyjną szpiku, bez chromosomu Filadelfia i bez fuzji genów BCR-ABL);
- Apperley 2002 (opis przypadków 4 pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną i z leukocytozą i eozynofilią w krwi obwodowej oraz z rearanżacją genu PDGFRB, z czego jeden z pacjentów uczestniczył w badaniu STIB2225 (faza II badania nad imatynibem w chorobach zagrażających życiu związanych z jedną i więcej STI571-wrażliwych kinaz tyrozynowych);
- Choi 2004 (opis przypadku 48-letniego mężczyzny z przewlekłą białaczką neutrofilową);

- David 2007 (opis 12 przypadków pacjentów z różnymi chorobami mieloproliferacyjnymi);
- Tefferi 2002 (faza II badania nad imatynibem w mielofibrozie z metaplazją szpikową)

### **Iyama 2008**

Opis przypadku pacjenta z chorobą mieloproliferacyjną szpiku, bez chromosomu Filadelfia i bez fuzji genów BCR-ABL.

#### Metodyka

Analizę kariotypów przeprowadzono za pomocą barwienia na prążki G. Próbkki krwi obwodowej i zaaspirowanego szpiku kostnego były badane w hodowlach krótkotrwałych (24-godzinnych), analizowano 28 cykli metafazowych. Kariotyp płynnego szpiku kostnego i krwi obwodowej był analizowany za pomocą wielobarwnego spektralnego kariotypowania/fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (SKY-FISH) wg protokołu rekomendowanego przez Applied Spectral Imaging, Inc. Przeprowadzono także łańcuchową reakcję polimerazy (PCR) BCR-ABL oraz badanie real-time PCR. Dla dalszego określenia specyficznych mutacji pozyskano DNA z krwi obwodowej i komórek szpiku kostnego. Próbkki były badane poprzez proste sekwencjonowanie pod kątem mutacji w części okołobłonowej (juxtamembrane domain) VEGFR (receptorów kinazy tyrozynowej) i domeny kinazy tyrozynowej. Wrażliwość komórek hematopoetycznych szpiku kostnego na imatynib była badana za pomocą w.w. metod. Komórki CD34+ uzyskane ze szpiku kostnego pacjenta były inkubowane z 1.0  $\mu\text{M}$  imatinibu przez 7 dni, zaś liczba żywych komórek była obliczana poprzez metodę dye-exclusion. Za kontrolę służyły komórki szpiku kostnego pozyskane od zdrowych osób, pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową bez oraz z mutacją c-abl oraz komórki CML linii K562. Wykonano aspirację szpiku kostnego po otrzymaniu pisemnej zgody.

#### Opis przypadku

57 – letni mężczyzna z ogólnym złym samopoczuciem, spadkiem masy ciała i leukocytozą z całkowitą liczbą białych krwinek  $74.7 \times 10^9 / \text{L}$  (77.2% neutrofilii, 1.9% promielocytów, 6.1% mielocytów, 5.2% metamielocytów, 1.8% eozynofili, 0.8% bazofili, 1.4% monocytów, 5.6% limfocytów), bez fenotypowych cech zaburzeń komórek. Hemoglobina oraz płytki krwi wynosiły odpowiednio 12.4 g/dL i  $33.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ . Umiarkowana splenomegalia. Początkowy wywiad i przeprowadzone rutynowe badanie nie ujawniło podłoża zapalnego ani nowotworowego choroby. Dehydrogenaza mlekowa (649 IU/L), witamina B12 (15,710 pg/mL) i kwas moczowy (9.1 mg/dL) podwyższone. Biopsja szpiku kostnego ujawniła nadliczbowe komórki z metaplazją szpiku. Aspiracja płynnego szpiku kostnego wykazała odpowiednio: 0.3% mieloblastów, 1.3% promielocytów, 15.3% mielocytów, 11.2% metamielocytów, 0.2% eozynofili, 0.4% bazofili, 0.5% komórek plazmatycznych 0.2% megakariocytów, 18.1% komórek erytroidalnych bez fenotypowych objawów nieprawidłowości komórek. Została zdiagnozowana przewlekła białaczka szpikowa, włączono leczenie imatynibem (400 mg/dzień). Pomimo to miano białych krwinek stopniowo ulegało obniżeniu, analiza cytogenetyczna krwi obwodowej i szpiku kostnego wykonana za pomocą barwienia na prążki G oraz metoda SKY-FISH ujawniły obecność prawidłowych diploidalnych komórek. Badanie PCR nie wskazało obecności fuzji genów BCR-ABL w krwi obwodowej i szpiku kostnym. Badanie PCR real-time krwi obwodowej i szpiku kostnego także nie ujawniło obecności genów  $\mu\text{bcr-abl}$ . Dlatego też mężczyzna został zdiagnozowany na przewlekłą chorobę mieloproliferacyjną szpiku

kostnego. Podano imatynib i rozpoczęto podawanie hydroksymocznika (1,500 mg/dzień). Po podaniu hydroksymocznika, miano białych krwinek osiągnęło fazę plateau ponad poziomem prawidłowym i wystąpiła ostra trombocytopenia. Zredukowano dawkę hydroksymocznika do 1000 mg/dzień, jednakże trombocytopenia nie ustąpiła, a miano białych krwinek stopniowo rosnęło. Po otrzymaniu pisemnej zgody ponownie włączono leczenie imatynibem. Miano białych krwinek i płytek krwi powróciło do poziomu normalnego, zniknęły niedojrzałe neutrofile, polepszył się stan hiperplazji szpiku a rozmiar śledziony wrócił do normy.

#### Podsumowanie:

1. Opisany przypadek rozpatrywany był pod kątem obecności mutacji/abberacji w krwi obwodowej i szpiku kostnym c-kit, c-abl, PDGFR- $\alpha$  i - $\beta$ , jednakże te nie zostały odnalezione.
2. Badano wpływ imatynibu na komórki hematopoetyczne. Nie odnaleziono śladów toksyczności w komórkach pozyskanych od zdrowych ochotników.
3. W nawiązaniu do komórek pozyskanych od zdrowych ochotników procentowa cytotoxyczność szpiku kostnego wykryta w 1) komórkach pozyskanych od pacjentów z przewlekłą białaczką szpiku 2) bez lub 3) z mutacją c-abl, oraz 4) komórek CML linii K562 wynosiła odpowiednio 1) 60%, 2) 20%, 3) 10% i 4) 57%.
4. Zaobserwowano mniejszą wrażliwość komórek hematopoetycznych niż u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową bez mutacji c-abl.
5. Wrażliwość komórek CD34+ u tego pacjenta na imatynib była pomiędzy wrażliwością komórek zdrowych ochotników a pacjentów z przewlekłą białaczką szpiku kostnego, co może oznaczać, że odpowiedź hematologiczna na leczenie imatynibem u pacjentów chorych na przewlekłą proliferacyjną chorobę szpiku kostnego jest mniejsza niż u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.
6. Wykazano całkowitą hematologiczną odpowiedź na leczenie imatynibem pacjenta chorego na przewlekłą mieloproliferacyjną chorobę szpiku kostnego bez współistniejących abberacji chromosomowych/mutacji.

#### **Apperley 2002**

Opis przypadków 4 pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną i z leukocytozą i eozynofilią w krwi obwodowej oraz z rearanzacją genu PDGFRB, z czego jeden z pacjentów uczestniczył w badaniu STIB2225 (faza II badania nad imatynibem w chorobach zagrażających życiu związanych z jedną i więcej STI571-wrażliwych kinaz tyrozynowych).

Metodologia: Dwóch pacjentów uczestniczących w badaniu Novartis STIB2225 to jedyni pacjenci z nieprawidłowościami w 5q33. Analiza cytogenetyczna i fluorescencyjna hybrydyzacja in situ - analiza cytogenetyczna szpiku kostnego została przeprowadzona za pomocą konwencjonalnego barwienia na prążki G (G-banding). Przeprowadzono też fluorescencyjną hybrydyzację in situ dla ujawnienia rearanzacji genu PDGFRB u pacjentów 2 i 4. Identyfikacja fuzji ETV6-PDGFRB: kwas RNA był odwrotnie transkrybowany i monitorowany pod kątem fuzji genów ETV6-PDGFRB za pomocą jednostopniowej reakcji łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (RT-PCR) (czułość detekcji  $10^{-2}$ ) i hemi-nested RT-PCR (czułość detekcji  $10^{-5}$ ). Jednostopniowa reakcja PCR była przeprowadzona przez 30 cykli w

temperaturze wyżarzania 60°C z użyciem primerów ETV6-J i PD-F. Dla reakcji typu hemi-nested RT-PCR produkt tej reakcji był wzmacniany primerami ETV6-J i PD-C na 30 cykli w temperaturze wyżarzania 64°C. Badania in-vitro wrażliwości na imatynib: próbki krwi obwodowej uzyskanej od pacjenta 2 i 4., komórki z leukaferozy przeprowadzonej u pięciu pacjentów z dodatnim chromosomem Filadelfia z przewlekłą białaczką szpiku kostnego w fazie przewlekłej i komórki z leukaferozy lub szpiku kostnego pozyskane od 3 zdrowych osób zostały użyte jako próba kontrolna. Komórki mononuklearne (jednojądrzaste) były hodowane w medium hodowlanym RPMI 1640 z dodatkiem 10% płodowej surowicy cielęcej, 2% L-glutaminy i 2% roztworu penicyliny i streptomycyny. W czasie tych warunków (bez dodatkowych cytokin) nie wykryto proliferacji ani różnicowania się normalnych oraz białaczkowych komórek. Próbki były przetrzymywane (1 mln komórek/ml) w obecności lub braku 1 mikrograma imatynibu, a ich żywotność była monitorowana za pomocą błękitu trypanowego co 2 dni.

Populacja 4 pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną (D47.1) i z leukocytozą i eozynofilią w krwi obwodowej oraz z rearanżacją genu PDGFRB. Pacjenci 1, 2 i 3 byli mężczyznami w wieku 32, 50 i 68 lat z leukocytozą, łagodną anemią i eozynofilią. Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego wykazała nadmierną liczbę komórek z przesunięciem w lewo serii szpikowej oraz zwiększoną liczbę dojrzałych i niedojrzałych eozynofili.

Leczenie: Pacjent 1 początkowo otrzymywał leczenie hydroksymocznikiem przez okres 16 miesięcy aż do momentu progresji choroby określonej jako zwiększającą się liczbą białych krwinek i splenomegalia. Pipobroman i interferon alfa zawiodły w kontroli liczby białych krwinek i trombocytopenii. 48 miesięcy po diagnozie rozpoczęto leczenie 400 mg/dzień imatynibem. Pacjent 2 i 3 nie otrzymywali żadnego leczenia przed rozpoczęciem (odpowiednio w 9 i 12 miesiącu po diagnozie) terapii imatynibem. Pacjent 4 to 6-letni chłopiec z objawami rumieniowatej wysypki i eozynofilii. Biopsja skóry ujawniła przedostawanie się przez jej warstwy eozynofili i atypowych histocytów, które różniły się rozmiarem i budową. Nie wykazano ziarnistości Birbecka, wykonano badanie na obecność histocytów non-X. Po 2 latach kondycja skóry poprawiła się. Zdiagnozowano chorobę mieloproliferacyjną szpiku z obecnością w nim nadliczbowych komórek i eozynofili, jednak bez obecności atypowych histocytów w skórze. Analiza cytogenetyczna ujawniła translokację t(5;12)(q33;q13) w 25% komórek metafazalnych. Zmiany skórne i hematologiczne nie odpowiedziały na leczenie kortykosteroidami i hydroksymocznikiem, po dwóch latach terapii intereferonem alfa uzyskano wymierne rezultaty. Pacjent miał zajętych 90% powierzchni skóry, tułowia i kończyn. Włączona terapia hydroksymocznikiem nie przyniosła rezultatów. Pacjent był hospitalizowany z powodu bólu, infekcji skóry i dla chirurgicznego złuszczenia zmian. Ponowna biopsja skóry wykazała przenikanie histocytów w skórze i nadliczbowe eozynofile z wrzodziejącymi zmianami skóry. Pacjent otrzymywał do tego czasu 400 mg imatynibu.

#### Wyniki:

1. Analiza cytogenetyczna i fluorescencyjna hybrydyzacja in situ - wszystkie komórki szpiku kostnego w metafazie od pacjenta 1, 2 i 3. zawierały translokację t(5;12)(q33;q13). Przed leczeniem imatynibem, 5 z 10 (50%) komórek metafazalnych od pacjenta 4. zawierało translokację t(5;12)(q33;q13). W dwubarwnej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ przeprowadzonej na komórkach pozyskanych od pacjenta 2. i 4. ukazał się jeden skupiony sygnał i odseparowane czerwone i zielone sygnały w więcej niż 80% komórek od każdego

pacjenta zdiagnozowanego z rearanżacją PDGFRB. Więcej niż 95% komórek z próby kontrolnej dało dwa skupione sygnały.

2. Identyfikowanie fuzji genów ETV6-PDGFRB – badanie RT-PCR dla ujawnienia fuzji genów ETV6-PDGFRB przeprowadzono na szpiku kostnym, krwi lub łącznie na krwi i szpiku u wszystkich pacjentów. Przed podaniem imatynibu rozmiar otrzymanych produktów wykryty w RNA u pacjenta 1, 2 i 3. wynosił odpowiednio - przez jednostopniową RT-PCR (395-bp) a przez RT-PCR typu hemi-nested (174-bp). Produktów nie odnaleziono u pacjenta 4. u którego odkryto fuzję nieznanego genu w loci 12q13 oraz PDGFRB.
3. Analiza in vitro wrażliwości na imatynib – komórki jednojądrzaste od pacjenta 2 i 4. zidentyfikowano jako wrażliwe na imatynib. Przeżycie normalnych jednojądrzastych komórek w hodowli z 1 mikrogramem imatynibu przez 2 tygodnie było wolne od zakłóceń, podczas gdy 40% komórek do pacjenta 4. było zdolnych do życia przez ten czas, a 100% komórek od pacjenta 2. było martwych po 12 dniach hodowli. Średnia wrażliwość komórek na imatynib od pacjenta z dodatnim chromosomem Filadelfia i przewlekłą białaczką szpikową była pośrednia pomiędzy dwoma pacjentami z rearanżacją PDGFRB.
4. Wyniki kliniczne: Pacjenci 1, 2 i 3 rozpoczęli leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dzień. Pacjent 2 leczony był w badaniu II fazy STIB2225. U pacjenta 2. i 3. morfologia krwi unormalizowała się (wraz z rozkładem eozynofili) w ciągu tygodnia. Po 12 tygodniach, 30 z 30 komórek metafazalnych od pacjenta 2. i 50 z 50 komórek metafazalnych od pacjenta 3. było prawidłowych pod względem cytogenetycznym. Po 15 miesiącach terapii u pacjenta nr 2 i po 12 miesiącach u pacjenta nr 3, wygląd zaaspirowanego szpiku kostnego był prawidłowy, z eozynofilami i ich prekursorami poniżej 5% komórek jądrzastych. Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ szpiku kostnego od pacjenta 2. po 9 miesiącach terapii ukazała, że 27 z 200 komórek (14%) daje skupiony sygnał, komórki z krwi obwodowej uzyskane po 6 miesiącach terapii imatynibem od obu pacjentów i po 9 miesiącach terapii od pacjenta nr 2. dały negatywny rezultat w jednostopniowej RT-PCR i pozytywny w hemi-nested RT-PCR. Komórki pozyskane od pacjenta nr 2 dały negatywny rezultat w obu badaniach po 12 miesiącach. U pacjenta nr 1, miano krwinek białych uległo normalizacji w ciągu 4 tygodnia po rozpoczęciu leczenia, miano płytek krwi było niskie (68000/mm<sup>3</sup>). Morfologia krwi i szpiku kostnego uległa normalizacji po 12 tygodniach. Proporcja komórek metafazalnych zawierających translokację w t(5;12)(q31-q33;p13) zmniejszyła się stopniowo, a komórki pozyskane od pacjenta nr 1 unormalizowały się po 9 miesiącach. Pacjent ten nadal otrzymuje imatynib w dawce 400 mg/dzień bez efektów ubocznych 13 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

W ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia imatynibem u pacjenta nr 4 (faza II badania STIN2225), miano białych krwinek i eozynofili uległo normalizacji. Zmiany skórne stały się bardziej płaskie i mniej rumieniowate, a owrzodzone fragmenty rozpoczęły proces granulacji. Wykonano autologiczny i allogeniczny przeszczep skóry okolic prawego nadgarstka, prawej nogi, przedniej powierzchni klatki piersiowej oraz pleców. Po 4 tygodniach leczenia analiza cytogenetyczna 50 komórek metafazalnych ujawniła że 100% komórek miało kariotyp 46,XY

bez dowodów na istnienie aberracji t(5;12). Jednakże pozostała trombocytoza, a aspiracja szpiku kostnego po 8 tygodniach terapii wykazała nadliczbowe komórki (niemniej, komponent eozynofilowy zmniejszył się do 6%). Dawka imatynibu została zwiększona stopniowo do 800 mg/dzień. Wygląd szpiku kostnego uległ normalizacji po 20 tygodniach. Biopsja skóry po 20 tygodniach leczenia ukazała żółtakowate komórki w skórze właściwej. Nie wykryto atypowych histiocytoz i eozynofili. Po 15 miesiącach terapii imatynibem pacjent ma się dobrze i nie zanotowano efektów ubocznych. Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ szpiku kostnego wykonana po 12 miesiącach ukazała dwa skupione sygnały w więcej niż 95% komórek – podobnie jak w próbie kontrolnej z prawidłowymi komórkami.

#### Podsumowanie:

1. Zastosowano imatynib w leczeniu 4 pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB. Wszyscy wykazali szybką odpowiedź, z normalizacją morfologii krwi, zanikiem eozynofili i zaburzeń cytogenetycznych, zmniejszeniem lub zanikiem zapisu fuzji, i (w 1 przypadku) leczeniem przetrwałych zmian skórnych.
2. 4 opisanych pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną miało translokację w t(5;12) i rearanżację genu PDGFRB. Fenotypy tej choroby u leczonych pacjentów były podobne, jednakże widoczne były znaczące różnice. Pacjenci 1., 2., i 3. prezentowali leukocytozę krwi obwodowej, eozynofilię, obecność w szpiku kostnym fuzji genów ETV6-PDGFRB. Pacjent nr 4 w wieku 6 lat wykazywał zmiany skórne, eozynofilię krwi obwodowej, mielodysplazję i mieloproliferację. Po 14 latach nieskutecznego leczenia hydroksymocznikiem i interferonem-alfa dominującym objawem choroby były szpecące zmiany skórne. Brak było pewności, czy zmiany te są objawem choroby skóry czy towarzyszą chorobie mieloproliferacyjnej. Szybka odpowiedź na terapię imatynibem zasugerowała rearanżację PDGFRB.

#### **Choi 2004**

Opis przypadku 48-letniego mężczyzny z przewlekłą białaczką neutrofilową.

48-letni mężczyzna ze znaczącą hepatosplenomegalią i poziomem białych krwinek  $45 \times 10^9/l$  składających się głównie z dojrzałych neutrofilii. Początkowe rutynowe badanie nie ujawniło podłoża zapalnego lub nowotworowego. Poziom fosfatazy alkalicznej był podniesiony do 125 U/L a LDL-CHOL 1825 U/L. Badanie cytogenetyczne ujawniło kariotyp 46, XY, t(15;19)(q13;p13.3)[18]/46, XY[2], a dodatkowe badanie ujawniło fuzję genów BCR-ABL. Wykazano także podwyższony poziom witaminy B12 (57000 pg/mL), i kwasu moczowego (12,2 mg/dL), biopsja szpiku kostnego ujawniła istniejącą hiperplazję z częściowo dojrzałymi ciałami segmentowanymi. W.w. objawy wskazały na obecność CNL jako choroby podstawowej.

Leczenie: pacjent odpowiadał na terapię hydroksymocznikiem przez 2 lata ale wykazano oporność, manifestującą się narastającą neutrofilią bez transformacji blastów. Ponieważ nie było dostępnych allogenicznych HLA-zgodnych dawców szpiku kostnego i transplantacji nie była możliwa, włączono leczenie imatynibem 400 mg/dzień. Po 8 dniach leczenia rozwinął się krwitek opłucnej, jednak terapia imatynibem była dobrze klinicznie tolerowana i terapia była kontynuowana po 3 tygodniach. 16 tygodni po rozpoczęciu terapii badanie cytogenetyczne nie wykazało zaburzeń w 30 metafazalnych komórkach,



a biopsja szpiku kostnego wykazała zmniejszenie komórkowości (70-80%) w porównaniu do próbek szpiku pobranych przed rozpoczęciem terapii. Pacjent osiągnął całkowitą remisję po ponad 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

### **David 2007**

Opis 12 pacjentów (19-80 lat, Me=52 l.), z leukocytozą, eozynofilią krwi obwodowej i rearanżacją genu PDGFRB.

5 z 12 pacjentów z chorobami zagrażającymi życiu leczonych było w fazie II badania Novartis-obejmującej podanie imatynibu (opisane w badaniu Apperley). Pozostali pacjenci byli leczeni poza tą fazą z powodów osobistych. Żaden z pacjentów nie miał fuzji genów BCR-ABL. 5 z 12 pacjentów zostało wcześniej zakwalifikowanych do krótszego okresu obserwacji niż pozostali. Podano wcześniej wyniki 8 pacjentów opublikowanych jako case-report.

Metodyka wykrycia rearanżacji genu PDGFRB: analiza cytogenetyczna i 2-barwna fluorescencja oceny hybrydyzacji in situ (FISH). Wykonano badanie RT-PCR dla zapisu fuzji ETV6-PDGFRB.

Wyniki: 8 pacjentów miało translokację genu ETV6-PDGFRB. Wszyscy pacjenci wykazali odpowiedź na imatynib i wszyscy z wyjątkiem 1 osiągnęli normalizację krwi obwodowej pod względem liczby eozynofili.

Początkowa dawka imatinibu wyniosła 800 mg/dzień (1 pacjent), 400 mg/dzień (5 pacjentów), 300 mg/dzień (1 pacjent) i 200 mg/dzień (1 pacjent). Zróżnicowanie dawkowania imatynibu u poszczególnych pacjentów wynikało z optymalizowania dawki w zależności od choroby i nie było spowodowane występowaniem efektów ubocznych. Całkowity czas przeżycia od momentu diagnozy (Me=65 miesięcy; 25-234 miesięcy). 10 z 12 pacjentów uzyskało trwałą odpowiedź terapeutyczną. Jeden pacjent zmarł po 8 miesiącach od momentu rozpoczęcia terapii imatynibem. Był wcześniej uporczywie leczony przed rozpoczęciem terapii imatynibem. Jeden pacjent z długotrwałą chorobą układu wytwórczego szpiku i zaburzeniem chromosomowym t(1;3;5) otrzymywał przez 4 dni 800 mg imatynibu, po czym przeszedł przełom blastyczny. Wykryto pancytopenię bez morfologicznych i chromosomalnych objawów choroby na 6 miesięcy przed wcześniejszym przełomem blastycznym. Pacjent był leczony przez 20 dni 200 mg imatynibu, po czym znowu wykryto pancytopenię, bez objawów białaczki. Pacjent zmarł 3 miesiące później z powodu infekcji grzybiczej. W wyjątkiem 2 w.w. pacjentów, spektrum objawów ubocznych obejmowało: nudności, zmęczenie, zatrzymanie płynów oraz bóle mięśni nie wymagające przerwania leczenia. Wszystkich 8 pacjentów z rearanżacją genu ETV6-PDGFRB było przebadanych z użyciem techniki RT-PCR z maksymalnym poziomem detekcji  $10^{-5}$ . Badanie RT-PCR zastępowało lub uzupełniało regularne monitorowanie poprzez kariotypowanie kiedy osiągnięto całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Negatywne rezultaty zostały zanotowane u 6 z 8 pacjentów podczas terapii, a dla 4 z 8 były negatywne dla ETV6-PDGFRB podczas ostatniego badania. 5 przeżyło ponad 4 lata od momentu rozpoczęcia terapii imatynibem. Choroba podstawowa była obecna u pozostałych 4 pacjentów na niskim poziomie.

## **Tefferi 2002**

### **Metodyka**

Faza II badania imatynibu u chorych z włóknieniem szpiku z metaplastją szpikową. Do badania włączono 23 pacjentów ze zdiagnozowanym włóknieniem szpiku z metaplastją szpikową. Wszyscy pacjenci byli wcześniej diagnozowani za pomocą badań cytogenetycznych i fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*.

### **Interwencja**

Podawano imatynib doustnie w monoterapii w dawce 400 mg/dobę zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez Mayo Clinic Institutional Review Board.

### **Ocena skuteczności**

Dla oceny toksyczności wykorzystano kryteria toksyczności The National Cancer Institute wersja 2.0. Podawanie imatynibu było wstrzymywane w przypadku wystąpienia 3 i więcej stopnia toksyczności dla trombocytopenii lub neutropenii lub stopnia 2 i więcej w przypadku innych parametrów. W przypadku cofnięcia się efektów ubocznych, podawanie leku było wznowiane w dawce 200 mg/dobę. Nawrót efektów ubocznych po podaniu zredukowanej dawki skutkowało wykluczeniem pacjenta z dalszego badania.

Ocena skuteczności imatynibu w krwi obwodowej i tworzeniu się kolonii erytroidalnych była oceniona u 19/23 osób. Pobrano 12 ml krwi obwodowej od każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia wg protokołu dla wyizolowania jednojądrzastych komórek krwi obwodowej.

### **Wyniki**

Szczegółowa charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Pomiędzy majem a październikiem 2001 r. w badaniu uczestniczyło 23 pacjentów (mediana wieku 63 lata; 37-78) i było leczonych imatynibem doustnie w dawce 400 mg/dobę. 9 pacjentów zostało sklasyfikowanych jako osoby z grupy wysokiego ryzyka, 9 osób było zależnych od transfuzji krwi, 11 miało objawy współistniejące, a 8 otrzymywało wcześniejszą chemioterapię. Żaden z pacjentów nie przeszedł wcześniej splenektomii. Mediana rozmiaru śledziony mierzona palpacyjnie wynosiła 10 cm (0-25 cm) poniżej marginesu linii lewego żebra. 15 pacjentów (65%) miało nieprawidłowości cytogenetyczne. Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* nie ujawniła obecności fuzji genów BCR-ABL.

Początkowe leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę zostało wstrzymane u 16 pacjentów (70%) z powodu efektów ubocznych. Neutropenia w stopniu od średniego do ostrego (bezwzględna liczba neutrofilii poniżej  $1 \times 10^9/L$ ) wystąpiła u 6 osób w medianie czasu 25 dni (15-75) po początkowym leczeniu.

Efekty uboczne obserwowano u 6/10 pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu z powodu miana białych krwinek ( $< 5 \times 10^9/L$ ), ale u żadnego z 13 pacjentów, u których wyjściowe miano białych krwinek było wyższe niż  $5 \times 10^9/L$ . Spowodowana leczeniem neutropenia znikła po zaprzestaniu leczenia u wszystkich pacjentów. W porównaniu do przewlekłej białaczki szpikowej (CML), w której trombocytopenia występuje w trakcie terapii imatynibem, więcej niż 50% wzrost w mianie płytek krwi został odnotowany u 11 (48%) pacjentów. Wśród tych pacjentów, 4 miało trombocytozę z mianem płytek ( $\times 10^9/L$ ) wzrastającym od 436 do 1086 u pacjenta nr 2, od 246 do 610 u pacjenta nr 4, od 848 do 1517 u pacjenta nr 12 i od 343 do 604 u pacjenta nr 20. Żaden przypadek zwiększenia się miana płytek krwi nie wystąpił u

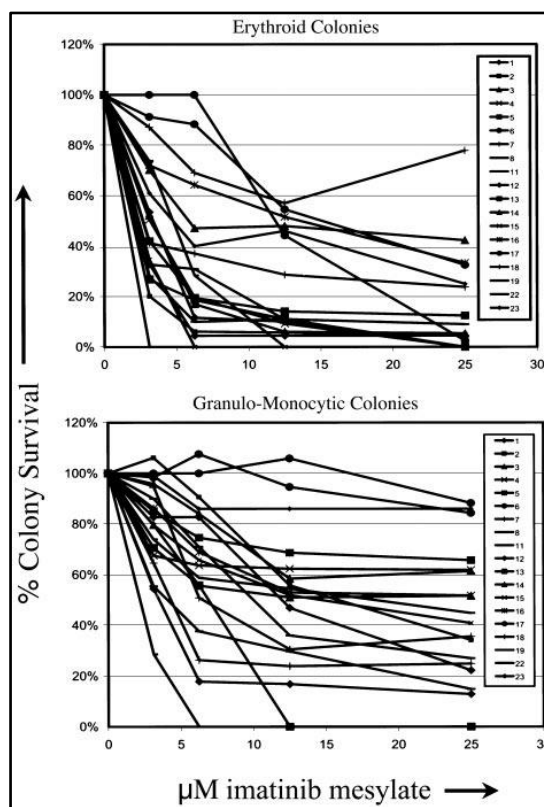
pacjentów leczonych wcześniej z powodu miana płytek poniżej 100. Wśród objawów ubocznych niehematologicznych wystąpiły: ból kończyn lub pogorszenie się istniejących wcześniej bólu stawów i mięśni (5 osób – pacjent nr. 7., 15., 16., 18., 22.), obrzęków obwodowych (3 pacjentów – nr 3., 12., 13.), biegunki (pacjent nr 6) i hiperbilirubinemii (pacjent nr 6). Zatrzymanie płynów i bóle kostno-stawowe wystąpiły i osób z wcześniejszymi objawami tego typu w wywiadzie.

Leczenie zgodnie z protokołem rozpoczęło się ponownie w zredukowanej dawce 200 mg/dobę imatynibu u 12/16 pacjentów, u których odstawiono leczenie z powodu efektów ubocznych. Wcześniej wymienione efekty uboczne powróciły i leczenie zostało ostatecznie przerwane u 9 osób.

11 (48%) osób, włączając tych, u których wznowiono leczenie w zredukowanej o 50% dawce kontynuowało leczenie przez 3 miesiące (7 osób w dawce 400 mg/dobę i 4 osoby w dawce 200 mg/dobę). Po 3 miesiącach 5 osób zrezygnowało z dalszej terapii z powodów osobistych lub z powodu wystąpienia efektów ubocznych. Pozostałych 6 otrzymywało leczenie jeszcze przez 6 miesięcy (3 osoby) lub otrzymuje je nadal (3 osoby).

Żaden z pacjentów nie wykazał odpowiedzi terapeutycznej z powodu anemii, u 2 osób stwierdzono znaczną redukcję rozmiarów śledziony (więcej niż 50%) – pacjent nr 4. i 10. Otrzymane od 5 osób próbki szpiku kostnego po zaprzestaniu leczenia nie wykazały zmian.

Dla określenia powodów hematologicznych efektów ubocznych terapii imatynibem przeprowadzono analizę *in vitro* wpływu imatynibu na formowanie się kolonii przez krążące we krwi mieloidowe i erytroidowe komórki progenitorowe (rycina poniżej). Imatynib wykazywał w różnym stopniu supresję tych komórek, tym silniejszą, im większe było jego stężenie. Nie wykryto korelacji pomiędzy aktywnością imatynibu *in vitro* a efektami klinicznymi *in vivo*.



Rycina 1: Wpływ imatynibu *ex vivo* na tworzenie się mieloidalnych i erytroidalnych progenitorów w krwi obwodowej u 19/23 pacjentów.

## Wnioski

Imatynib wykazał dużą toksyczność u chorych z włóknieniem szpiku z metaplastyczną szpikową. Częstość występowania efektów ubocznych i przeprowadzenie badania ściśle wg protokołu mogło maskować potencjalną aktywność imatynibu w wyższych dawkach. Wpływ imatynibu na miano płytek nie był zgodny z efektem stymulowania PDGF na zrębową produkcję w szpiku kostnym trombopoetyny i rozprzestrzenianiem się progenitorowych komórek megakariocytowych. Te efekty imatynibu nie były związane z odnoszeniem dostrzegalnej korzyści klinicznej. Badanie to nie zaprzecza możliwości korzystnego wpływu imatynibu w długoterminowej terapii skojarzonej.

Badanie częściowo sponsorowane przez firmę Novartis Pharmaceuticals

Tabela 8. Charakterystyka populacji z badania

L.p.	Płeć	Wiek [lata]	Czas trwania od wstępnej diagnozy [mies]	Punktacja w skali Dupriez*	Hemoglobina (g/dl)	Miano białych krwinek [ $\times 10^9$ /l]	Bezwzględna liczba neutrofilów ANC [ $\times 10^9$ /l]	Płytki krwi [ $\times 10^9$ /l]	Wielkość śledziony [cm]	Obecność objawów stopnia 2 i więcej**
1	M	69	30	2	0	2,2	1,8	109	20	+
2	M	73	18	1	9,5	12	9	436	0	-
3	M	41	22	1	0	28,7	21,8	129	25	+
4	M	62	72	0	10,3	17,2	8,8	246	4	-
5	K	67	49	2	9,8	2,6	1,7	149	1	-
6	M	76	8	1	9,9	4,7	3,7	121	6	-
7	M	62	12	0	12,9	14,9	12,1	329	20	+
8	M	42	53	0	10,7	6,1	2	179	18	-
9	M	66	45	2	9,3	2,3	1,1	197	13	-
10	K	70	154	1	9,4	4,4	1,9	247	7	-
11	M	73	50	2	0	1,8	1,3	53	19	+
12	K	51	18	1	8,3	28,6	19,1	848	25	+
13	M	63	60	1	0	11,9	5,8	139	21	+
14	M	66	5	2	0	2,3	1,4	165	9	+
15	M	61	5	1	0	18,4	10,5	141	5	+
16	M	51	65	0	10	5,3	3,7	113	5	+
17	M	78	126	2	8,8	3,8	1,6	191	10	-
18	M	41	24	0	14,6	4,3	2,9	388	3	
19	M	76	25	2	0	32,1	15,7	78	20	
20	M	37	70	0	10,7	4,4	2,5	343	10	-
21	M	51	13	1	0	11	5,1	33	3	-
22	K	75	26	1	0	6	4	404	6	+
23	M	60	82	1	10,5	75,1	44,3	162	17	-

\* Skala Dupriez: 0 = Hgb  $\geq 10$  g/dL i WBC  $\geq 4 \times 10^9$  /L ale  $\leq 30 \times 10^9$  /L; 1 = Hgb  $< 10$  g/dL i WBC  $< 4 \times 10^9$  /L lub  $> 30 \times 10^9$  /L; 2 = Hgb  $< 10$  g/dL i WBC  $< 4 \times 10^9$  /L lub  $> 30 \times 10^9$  /L.

\*\*Stopień 2 i więcej objawów: zmęczenie, utrata m.c., nocne poty i ból kostno-mięśniowy

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie dotyczące zastosowania imatynibu we wskazaniu

Tabela 9. Podsumowanie wyników badań dla przewlekłej choroby układu wytórczego szpiku

badanie	<u>Iyama 2008</u>	<u>Apperley 2002</u>	<u>Choi 2004</u>	<u>David 2007</u>	<u>Tefferi 2002</u>
<b>P</b>	57 – letni mężczyzna, z chorobą mieloproliferacyjną szpiku, bez chromosomu Filadelfia i bez fuzji genów BCR-ABL	4 pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną i z leukocytozą i eozynofilią w krwi obwodowej oraz z rearanżacją genu PDGFRB	48-letni mężczyzna z przewlekłą białaczką neutrofilową, nieskutecznie leczony hydroksymocznikiem	12 pacjentów z leukocytozą, eozynofilią krwi obwodowej i rearanżacją genu PDGFRB	23 pacjentów ze zdiagnozowanym włóknieniem szpiku z metaplastją szpikową
<b>I</b>	Podano imatynib i rozpoczęto podawanie hydroksymocznika	Imatynib 400 mg dziennie (3 pacjentów), 1 pacjent uczestniczył w badaniu klinicznym II fazy STIB2225	Imatynib w dawce 400 mg dziennie	Imatynib w dawce 200-800 mg dziennie	Imatynib w dawce 400 mg dziennie
<b>C</b>					
<b>O</b>	Wykazano całkowitą hematologiczną odpowiedź na leczenie imatynibem pacjenta chorego na przewlekłą mieloproliferacyjną chorobę szpiku kostnego bez współistniejących aberracji chromosomowych/mutacji.	Zastosowano imatynib w leczeniu 4 pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB. Wszyscy wykazali szybką odpowiedź, z normalizacją morfologii krwi, zanikiem eozynofili i zaburzeń cytogenetycznych, zmniejszeniem lub zanikiem zapisu fuzji i (w 1 przypadku) leczeniem przetrwałych zmian skórnych.	Pacjent osiągnął całkowitą remisję po ponad 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.	10 z 12 pacjentów uzyskało trwałą odpowiedź terapeutyczną.	Imatynib wykazał dużą toksyczność u chorych z włóknieniem szpiku z metaplastją szpikową. Żaden z pacjentów nie wykazał odpowiedzi terapeutycznej z powodu anemii, u 2 osób stwierdzono znaczną redukcję rozmiarów śledziony (więcej niż 50%) – pacjent nr 4. i 10. Otrzymane od 5 osób próbki szpiku kostnego po zaprzestaniu leczenia nie wykazały zmian.
<b>S</b>	Opis przypadku	Opis przypadków	Opis przypadku	Opis przypadku	Faza II badania imatynibu u chorych z włóknieniem szpiku z metaplastją szpikową.

### 5.1.5.D47.2 Gammapatia monoklonalna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 4.3) nie odnaleziono publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniającej kryteriów włączenia do raportu.

### 5.1.6.D47.3 Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 4.4) odnaleziono 3 publikacje dotyczące wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Do jednej z publikacji (Liu 2008) nie udało się uzyskać pełnego dostępu. Po analizie pełnych tekstów postanowiono włączyć 2 publikacje do niniejszego raportu:

- Cesar 2006 (opis przypadku);
- Mishra 2005 (opis przypadku).

#### **Cesar 2006**

64-letnia kobieta, hemoglobina, hematokryt i średnia objętość krwinki w normie. Wykazano agregaty płytek krwi. Sedymentacja erytrocytów wynosiła 6 mm/godz. Fosfataza alkaliczna, bilirubina, kreatynina, mocznik, ALAT, AspAT, białko C-reaktywne, białka ogółem w normie. Poziom ferrytyny w surowicy 36 ng/ml. Wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej (260 U/l). Agregacja płytek w normie. Czynniki Willebranda, refaktor ristocetyny i antygeny w normie.

Próbka z biopsji trepanacyjnej i aspiracyjnej szpiku kości wykazała hiperplazję megakariocytów, agregację megakariocytów bez zmian dysplastycznych co sugerowało diagnozę w kierunku przewlekłego syndromu mieloproliferacyjnego z wysokim prawdopodobieństwem pierwotnej tromocytemii. W analizie FISH nie wykazano rearanżacji BCR/ABL. U pacjenta zdiagnozowano pierwotną trombocytemię i leczono hydroksymocznikiem (1 g dziennie).

Po roku leczenia liczna płytek krwi wynosiła  $487 \times 10^3/\text{mm}^3$ , leukocyty  $7,410/\text{mm}^3$ , hemoglobina 13,8 g/dl. W związku z wynikami dawka hydroksymocznika musiała być progresywnie zwiększana do uzyskania akceptowalnej ilości płytek. Po 6 latach liczba płytek wzrosła do  $1,43 \times 10^6/\text{mm}^3$  i to zdecydowało o przerwaniu leczenia hydroksymocznikiem i zapoczątkowanie terapii anagrelidem. Po 3 tygodniach leczenia anagrelidem w dawce 1,5 mg dziennie, liczba płytek osiągnęła wartość  $2,17 \times 10^6/\text{mm}^3$  i ilość leukocytów wzrosła do  $25,9 \times 10^4/\text{mm}^3$  z bazofilią (5,9%). Ponownie wykonana biopsja szpiku. W kariotypie wykazano chromosom Filadelfia, a analizie FISH oznaczono rearanżacją BCR/ABL. W tym czasie pacjent miał 71 lat. Zalecono podanie imatynibu w dawce 400 mg dziennie. Po miesiącu liczna płytek krwi wynosiła  $31 \times 10^4/\text{mm}^3$  a liczba białych krwinek wynosiła  $2,48 \times 10^4/\text{mm}^3$ , a dawkę imatynibu zredukowano do 300 mg dziennie. W momencie przygotowywania opracowania, liczba płytek krwi wynosiła  $229 \times 10^4/\text{mm}^3$ , leukocyty  $3,4 \times 10^4/\text{mm}^3$ , hemoglobina 12,7 g/dl a badanie FISH wykazało rearanżacją BCR/ABL w 66% komórek.

#### **Mishra 2005**

8-letnia dziewczynka z bezobjawową trombocytozą, u której raportowano zwiększoną ilość płytek krwi w badaniu w związku z epizodem gorączki. Hemoglobina 12 g/dl, całkowita liczba leukocytów  $8\ 500/\text{mm}^3$ ,

liczba płytek  $1\,500\,000/\text{mm}^3$ . Nie stwierdzono niedojrzałych leukocytów ani bazofili. Fosfataza alkaliczna neutrofilii w normie. Badanie szpiku kostnego wykazało obecność dużej ilości małych megakariocytów o nietypowych kształtach. Analiza cytogenetyczna wykazała obecność chromosomu Filadelfia. Analiza PCR krwi obwodowej wykazała translokację BCR/ABL. Stosunek BCR-ABL/ABL wynosił 41,3%.

Rozpoczęto terapię imatynibem w dawce  $260\text{ mg}/\text{m}^2$ . Po 2 tygodniach na całym ciele pojawiły się plamy związane z wylewami, liczba płytek wzrosła do  $2\,000\,000/\text{m}^2$ . Zwiększono dawkę imatynibu do  $400\text{ mg}$  dziennie. Po 3 tygodniach liczba płytek krwi wzrosła do  $2\,500\,000/\text{m}^2$ . Włączono hydroksymocznik w dawce  $1000\text{ mg}$  dziennie. Po czterech tygodniach terapii skojarzonej imatynib + hydroksymocznik, liczba płytek zmalała do  $250\,000/\text{m}^2$ . 8 miesięcy później u pacjenta nie stwierdzono objawów trombocytozy. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych. Ponowna analiza PCR po 8 miesiącach wykazała stosunek BCR-ABL/ABL na poziomie 9,6%.

#### **5.1.7. D47.7 Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 4.5.) nie odnaleziono publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniającej kryteriów włączenia do raportu.

#### **5.1.8.D47.9 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 4.6.) nie odnaleziono publikacji dotyczących wykorzystania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu, spełniającej kryteriów włączenia do raportu.

#### **5.1.9. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające**

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających imatynib przedstawiono dane z omówionych w części klinicznej badań oraz przedstawiono informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Glivec (ze względu na fakt, że produkt leczniczy Imatinib Teva jest lekiem generycznym).

##### **Informacje z uwzględnionych w części klinicznej badań**

###### **Tefferi 2002**

Początkowe leczenie imatynibem w dawce  $400\text{ mg}/\text{dobę}$  zostało wstrzymane u 16 pacjentów (**70%**) z powodu efektów ubocznych. **Neutropenia w stopniu od średniego do ostrego** (bezwzględna liczba neutrofilii poniżej  $1 \times 10^9/\text{L}$ ) wystąpiła u 6 osób w medianie czasu 25 dni (15-75) po początkowym leczeniu.

Efekty uboczne obserwowano u 6/10 pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu z powodu miana białych krwinek ( $<5 \times 10^9/\text{L}$ ), ale u żadnego z 13 pacjentów, u których wyjściowe miano białych

krwinek było wyższe niż  $5 \times 10^9 /L$ . Spowodowana leczeniem neutropenia znikła po zaprzestaniu leczenia u wszystkich pacjentów. W porównaniu do przewlekłej białaczki szpikowej (CML), w której trombocytopenia występuje w trakcie terapii imatynibem, więcej niż 50% wzrost w mianie płytek krwi został odnotowany u 11 (48%) pacjentów. Wśród tych pacjentów, 4 miało **trombocytozę** z mianem płytek ( $\times 10^9 /L$ ) wzrastającym od 436 do 1086 u pacjenta nr 2, od 246 do 610 u pacjenta nr 4, od 848 do 1517 u pacjenta nr 12 i od 343 do 604 u pacjenta nr 20. Żaden przypadek zwiększenia się miana płytek krwi nie wystąpił u pacjentów leczonych wcześniej z powodu miana płytek poniżej 100. **Wśród objawów ubocznych niehematologicznych wystąpiły: ból kończyn lub pogorszenie się istniejących wcześniej bólu stawów i mięśni (5 osób – pacjent nr. 7., 15., 16., 18., 22.), obrzęków obwodowych (3 pacjentów – nr 3., 12., 13.), biegunki (pacjent nr 6) i hiperbilirubinemii (pacjent nr 6). Zatrzymanie płynów i bóle kostno-stawowe** wystąpiły u osób z wcześniejszymi objawami tego typu w wywiadzie.

### ChPL

Odnotowane w badaniach działania niepożądane odzwierciedlają zapis charakterystyki produktu leczniczego Glivec, zgodnie z którą najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu imatynibu to (tabela poniżej):

Tabela 10. Działania niepożądane imatynibu (Glivec)

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często:	Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc <sup>1</sup> , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
Rzadko:	Zakażenia grzybicze
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Rzadko:	Zespół rozpadu guza
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często:	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
Często:	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
Niezbyt często:	Trombocytoza limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
Rzadko:	Niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często:	Jadłowstręt
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
Rzadko:	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często:	Bezsenna
Niezbyt często:	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
Rzadko:	Stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często:	Ból głowy <sup>2</sup>
Często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
Niezbyt często:	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
Rzadko:	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często:	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
Niezbyt często:	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk plamki



<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, tarcza zastoynowa
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, częstoskurcz, zastoynowa niewydolność serca <sup>3</sup> , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwiak, krwiak podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy <sup>5</sup> , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha <sup>6</sup>
<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , odbijanie się, smółkate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Niezbyt często:</i>	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczką
<i>Rzadko:</i>	Niewydolność wątroby <sup>8</sup> , martwica wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoczołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka kropkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości <sup>9</sup>
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Szttywność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
<i>Rzadko:</i>	Krwotoczne ciałko żółte/krwotoczna torbiel jajnika
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
<i>Często:</i>	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszttywnienie mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie masy ciała
<i>Często:</i>	Zmniejszenie masy ciała
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi,

	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
Rzadko:	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

Poniżej (tabela) wymieniono różne działania niepożądane, zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich pojedyncze doniesienia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane z nadal trwających badań, programów z rozszerzonym dostępem, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatynib nie zawsze jest możliwe.

Tabela 11. Działania niepożądane w okresie po wprowadzeniu do obrotu

<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Częstość nieznana:	Krwotok z guza/martwica guza
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana:	Wstrząs anafilaktyczny
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Częstość nieznana:	Obrzęk mózgu
<b>Zaburzenia oka</b>	
Częstość nieznana:	Krwotok do ciała szklistego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Częstość nieznana:	Zapalenie osierdzia, tamponada serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Częstość nieznana:	Zakrzepica/zator
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Częstość nieznana:	Ostra niewydolność oddechowa <sup>1</sup> , śródmiąższowa choroba płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Częstość nieznana:	Niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka

## Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

### Hematologia

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami produktu leczniczego Glivec 750 mg (badania I fazy). Jednak niedobór krwinek miał także ścisły związek ze stopniem zaawansowania choroby. Częstość występowania neutropenii 3 lub 4 stopnia ( $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ ) i trombocytopenii (liczba płytek krwi  $< 50 \times 10^9/l$ ) była 4–6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie akceleracji choroby (59–64% i 44–63% odpowiednio dla neutropenii i małopłytkowości) w porównaniu z pacjentami z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej choroby (16,7% neutropenia i 8,9% trombocytopenia). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej fazie choroby neutropenię 4 stopnia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi  $< 10 \times 10^9/l$ ) obserwowano odpowiednio u 3,6% i <1% pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. W takich przypadkach zwykle zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie produktem leczniczym Glivec. Sporadycznie objawy te mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego stosowania leku. U dzieci i młodzieży z CML najczęściej

obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3 lub 4 stopnia obejmujące neutropenię, trombocytopenię i anemię. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) przerzutowymi GIST niedokrwistość 3 i 4 stopnia występowała odpowiednio u 5,4% i 0,7% pacjentów. Przynajmniej u części pacjentów mogło to być związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz krwawieniami wewnątrz guza. Neutropenię stopnia 3 i 4 stwierdzono odpowiednio u 7,5% i 2,7% pacjentów, a trombocytopenię stopnia 3 u 0,7% pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytopenii 4 stopnia. Zmniejszenie liczby białych krwinek oraz granulocytów obojętnochłonnych występowało głównie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. W ciągu dalszego leczenia wartości pozostawały na tym samym poziomie.

#### *Biochemia*

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową obserwowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (<5%) lub stężenia bilirubiny (<1%). Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia (średni czas trwania tych incydentów wynosił około jednego tygodnia). Leczenie trwale przerywano z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wątroby u mniej niż 1% pacjentów z CML. U pacjentów z GIST (badanie B2222) obserwowano podwyższenie aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) stopnia 3 lub 4 u 6,8% pacjentów oraz podwyższenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) stopnia 3 lub 4 u 4,8% pacjentów. Podwyższenie stężenia bilirubiny nie przekraczało 3%.

Występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby; niektóre z nich zakończyły się zgonami, między innymi przypadek śmierci pacjenta po zażyciu dużej dawki paracetamolu.

## 6. Opinie ekspertów klinicznych

### Opinia KW w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Ireny Frydeckiej

Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia **powinna być finansowana** ze środków publicznych:

- D47.0 - „inhibitory kinazy tyrozynowej znajdują zastosowanie w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej [...]. W przypadku typowej mutacji KIT Asp816V lekiem pierwszego wyboru jest dazatynib. Jeśli nie stwierdzi się tej mutacji można stosować imatynib”.

Komentarz AOTM: agresywna mastocytoza układowa określona jest kodem ICD-10: C96.2

- D47.1 – „pojedyncze doniesienia wskazują na korzystny wpływ imatynibu w samoistnym włóknieniu szpiku (idiopatycznej mielofibrozie) – nie jest to leczenie standardowe”;
- D47.2 – „nie stosuje się”;
- D47.3 – „nie stosuje się”;
- D47.7 – „brak przypisania poszczególnych schorzeń do w.w. kodu uniemożliwia wydanie opinii”;
- D47.9 – „brak przypisania poszczególnych schorzeń do w.w. kodu uniemożliwia wydanie opinii”.

Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia **nie powinna być finansowana** ze środków publicznych:

- D47.0 - „brak danych dot. skuteczności imatynibu w chorych z rozpoznaniem histiocytozy z komórek Langerhansa”  
Komentarz AOTM: histiocytoza złośliwa jest sklasyfikowana pod kodem iCD-10: C96.2, zaś histiocytoza z komórek langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – D76.0;
- D47.1 – „stosowanie imatynibu nie powinno być standardem”;
- D47.2 – „nie stosuje się”;
- D47.3 – „nie stosuje się”;
- D47.7 – „brak przypisania poszczególnych schorzeń do w.w. kodu uniemożliwia wydanie opinii”;
- D47.9 – „brak przypisania poszczególnych schorzeń do w.w. kodu uniemożliwia wydanie opinii”.

Stanowisko własne w kwestii finansowania ze środków publicznych:

- D47.0 - „leczenie imatynibem można wziąć pod uwagę w wypadku braku odpowiedzi na interferon alfa i kładrybinę”;

- D47.1 – „można podjąć próbę leczenia imatynibem wyjątkowo po wyczerpaniu innych metod leczenia”;
- D47.2 – „brak wskazań”;
- D47.3 – „brak wskazań”;
- D47.7 – „brak przypisania poszczególnych schorzeń do w.w. kodu uniemożliwia wydanie opinii”;
- D47.9 – „brak przypisania poszczególnych schorzeń do w.w. kodu uniemożliwia wydanie opinii”.

## 7. Kluczowe informacje i wnioski

### Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych rekomendacji w sprawie oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną imatynib dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w następujących wskazaniach:

- kod ICD-10: D47.0: Guzy z histiocytozów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze
  - Guz z komórek tłuszczowych BNO
  - Mastocytoma BNO
- kod ICD-10: D47.1: Przewlekła choroba mieloproliferacyjna
  - Mielofibroza (z metaplastacją szpikową)
  - Choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona
  - Mielosklerozę (megakariocytową) z metaplastacją szpikową
- kod ICD-10: D47.2: Gammopatia monoklonalna
- kod ICD-10: D47.3 Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)
  - Nadpłytkowość krwotoczna idiopatyczna
- kod ICD-10: D47.3 Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych
- kod ICD-10: D47.9 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony
  - Choroba limfoproliferacyjna BNO

Minister Zdrowia w piśmie z dnia 06-11-2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 wyraził zgodę na przygotowanie raportu skróconego ograniczonego do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

### Problem zdrowotny

ICD-10: D47 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

- D47.0 - Guzy histiocytozów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tłuszczowych (mastocytów) w takich narządach, jak:

skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tłuszczowych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność.

- D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF) zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu.

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki.

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub PT

- D47.2 - Gammopatia monoklonalna

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytozowego, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego.

Obraz kliniczny typowo bezobjawowy, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii. Brak odchyień od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby. Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 rż., u 3% >70 rż., u 5% populacji > 80 rż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokaraibskiej niż kaukaskiej.

- D47.3 - Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postacie mogą mieć różny przebieg: zakrzepy są rzadsze w poliklonalnej samoistnej trombocytopenii (PT), podobnie ryzyko transformacji w białaczkę. Płytki w PT są często czynnościowo nieprawidłowe i wykazują zaburzenia agregacji in vitro. Duże wartości płytek ( $> 1000 \cdot 10^9/l$ ) wiążą się z nabytym zespołem von Willebranda, zmniejszenie liczby płytek koryguje nieprawidłowość i zmniejsza liczbę krwotoków.

Obraz kliniczny charakteryzuje się utrzymującą się nadpłykowością niebędącą ani postacią reaktywną (np. wtórną w stosunku do innej przyczyny), ani spowodowaną innym zespołem mieloproliferacyjnym lub mielodysplastycznym. Jest to rozpoznanie z wykluczenia i choroba może być biologicznie heterogenna

Rzeczywista częstość występowania nie jest znana; chorobę nieznacznie częściej obserwuje się u kobiet, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 60 lat; często pojawia się  $< 40$  rż.; bardzo rzadko  $< 20$  rż

- D47.7 - Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych
- D47.9 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone

### Oceniana technologia medyczna

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.

### **Wyniki analizy klinicznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu, natomiast w wyniku niezależnie przeprowadzanego wyszukiwania badań pierwotnych (patrz strategie wyszukiwania - załącznik 4) nie odnaleziono żadnych badań RCT oceniających skuteczności imatynibu w leczeniu przedmiotowych wskazań.

Ponadto dla 4 wskazań nie odnaleziono żadnych badań na temat wykorzystania imatynibu w leczeniu następujących wskazań:

- Guzy z histiocyków i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (ICD-10: D47.0);
- Gammapatia monoklonalna (ICD-10: D47.2);
- Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (ICD-10: D47.7);
- Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślone (ICD-10: D47.9).

Dla pozostałych 3 wskazań odnalezione badania były dyskusyjnej jakości i obejmowały w większości opisy przypadków. Należy nadmienić, że ze względu na pozarejestacyjne wskazanie ocenianego produktu oraz na rzadkość występowania niektórych jednostek chorobowych odnalezienie badań o wyższym stopniu referencyjności jest niemożliwe.

Poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych wyników badań dla poszczególnych wskazań:

- Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku D47.1

Włączono 5 publikacji, w 4 z nich wykazano skuteczność imatynibu, jedna z publikacji wskazuje na brak skuteczności i wysoką toksyczność.

- Nadpłytkowość samoistna krwotoczna (ICD-10: D47.3)

Włączono 2 publikacje, z czego jedna wykazała skuteczność imatynibu, zaś w drugiej terapia imatynibem w kojarzeniu z hydroksymocznikiem okazała się być skuteczna w leczeniu objawowym.

W bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono informacje o toczącym się naborze do badania skuteczności imatynibu w następujących wskazaniach: czerwienica prawdziwa, podostra białaczka szpikowa, mastocytoza oraz o dwóch zakończonych badaniach we wskazaniu: czerwienica prawdziwa.

### **Bezpieczeństwo**

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 zaczerwienie 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, ból mięśniowo-szkieletowy w tym ból mięśni, ból stawów i ból kości) a także zaburzenia nerek i dróg moczowych.

### **Rekomendacje kliniczne**

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.

### **Dane NFZ**

Wg danych NFZ imatynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: D47 w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 był przedmiotem 2 wniosków o refundację, w ramach

czego wydano 3 zgody. W 2012 r. wartość refundacji imatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym wskazaniu wyniosła 41 738,40 zł, zaś w 2013 r. - 22 119,12 zł.

#### **Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich**

W przypadku wskazań określonych kodem ICD-10: D47.0 i D47.1 leczenie imatynibem można wziąć pod uwagę w przypadku wyczerpania innych metod leczenia, w przypadku innych wskazań imatynibu nie stosuje się. Brak przypisania konkretnych jednostek chorobowych dla rozpoznań określonych kodem ICD-10: D47.7 i D47.9 uniemożliwia wydanie opinii.

## 8. Piśmiennictwo

- Apperley 2002** Apperley J.F, Gardembas M, Melo J.V, Russell-Jones R, Bain B.J, Baxter E.J, Chase A, Chessells J.M, Colombat M, Dearden C.E, Dimitrijevic S, Mahon F.-X, Marin D, Nikolova Z, Olavarria E, Silberman S, Schultheis B, Cross N.C.P, Goldman J.M: Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *New England Journal of Medicine*. 347 (7) (pp 481-487), 2002. Date of Publication: 15 Aug 2002.
- BCSH** Recommendations for the Management of BCR-ABL-positive Chronic Myeloid Leukaemia British Committee for Standards in Haematology.
- CCO 2004** Walker I, Makarski A, Stevens A, Meyer M.R and Members of the Hematology Disease Site Group, Cancer Center Ontario: Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with imatinib, 2004
- CED 2007** Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons, Imatinib (for CML), 2007
- CED 2011** Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons, Imatinib for acute lymphoblastic leukemia (ALL), 2011
- Cesar 2006** Cesar J.M., Cabello P., Ferro T., Navarro J.L. Emergence of chronic myelogenous leukemia in a patient with primary thrombocythemia and absence of BCR/ABL rearrangement. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 167 (1) (pp 74-77), 2006.
- ChPL Glivec** Charakterystyka Produktu leczniczego Glivec
- Choi 2004** Choi I.K, Kim B.S, Lee K.A, Ryu S, Seo H.Y, Sul H, Choi J.G, Sung H.J, Park K.H, Yoon S.Y, Oh S.C, Seo J.H, Choi C.W, Shin S.W, Yoon S.Y, Cho Y, Kim Y.K, Kim Y.H, Kim J.S: Efficacy of imatinib mesylate (STI571) in chronic neutrophilic leukemia with t(15;19): case report. *Am J Hematol*. 2004;77(4):366-9.
- David 2007** David M, Cross N.C, Burgstaller S, Chase A, Curtis C, Dang R, Gardembas M, Goldman J.M, Grand F, Hughes G, Huguet F, Lavender L, McArthur G.A, Mahon F.X, Massimini G, Melo J, Rousselot P, Russell-Jones R.J, Seymour JF, Smith G, Stark A, Waghorn K, Nikolova Z, Apperley J.F: Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007;109(1):61-4.
- Domaszyńska 2011** Domaszyńska A [red]: Wielka interna, Hematologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
- Domaszyńska 2008** Domaszyńska A, Robak T [red.]: Podstawy hematologii, Lublin 2008.
- HAS 2007** HAS TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion, Glivec
- HAS 2007 (2)** HAS TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion, Glivec
- HAS 2009** HAS TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion, Glivec
- Iyama 2008** Iyama S, Matsunaga T, Sato T, Murase K, Araki N, Takimoto R, Kobune M, Sagawa T, Takayama T, Niitsu Y: Successful treatment of chronic myeloproliferative disease-unclassifiable (CMPD-U) with no chromosomal abnormalities by imatinib mesylate. *Intern Med*. 2008;47(8):791-4.
- Krzakowski 2011** M. Krzakowski, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych , 2011 r. Tom II, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- Mishra 2005** Mishra P., Mahapatra M., Kumar R., Dixit A., Chatterjee T., Tyagi S., Choudhry D.R., Sazawal S., Choudhry V.P. Philadelphia-chromosome positive thrombocythemia in a child. *European Journal of Haematology*. 75 (3) (pp 262-263), 2005.
- NHS 2002** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Summary of Recommendation No. 01/02, Imatinib Mesylate (Glivec®)
- NHS 2007** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Statement of Advice, No 429/07. imatynib (Glivec), listopad 2007
- NHS 2007 (2)** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Statement of Advice, No 427/07. imatynib (Glivec), listopad 2007
- NHS 2007 (4)** Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Statement of Advice, No 428/07. imatynib (Glivec),

	listopad 2007
<b>NHS 2007(3)</b>	Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Statement of Advice, No 430/07. imatynib (Glivec), listopad 2007
<b>NICE 2003</b>	Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia, Technology Appraisal 70, wrzesień 2003
<b>NICE 2012</b>	Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance, NICE technology appraisal guidance 241, styczeń 2012
<b>NICE 2012 (2)</b>	Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70), NICE technology appraisal guidance 251, kwiecień 2012
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2013 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
<b>Ontario 2013</b>	Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs and Indications, Ministry of Health and Long-Term Care, Exceptional Access Program, Ontario 2013
<b>Opinia ekspercka</b>	Opinia ekspercka Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii
<b>PBAC 2005</b>	prof. dr hab. n. med. Ireny Frydeckiej
<b>PBAC 2006</b>	JULY 2005 PBAC OUTCOMES – POSITIVE RECOMMENDATIONS
<b>PBAC 2007</b>	November 2006 PBAC Outcomes – Positive Recommendations
<b>PBAC 2007 (2)</b>	JULY 2007 PBAC OUTCOMES - "1st time" Decisions not to Recommend
<b>PBAC 2007 (3)</b>	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Imatinib mesylate, tablet, 100 mg and 400 mg (base), Glivec®, lipiec 2007 (ALL)
<b>PBAC 2008</b>	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Imatinib mesylate, tablet, 100 mg and 400 mg (base), Glivec, marzec 2008
<b>PBAC 2008 (2)</b>	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Imatinib mesylate, tablet, 100 mg and 400 mg (base), Glivec, marzec 2008
<b>PBAC 2009</b>	MARCH 2008 PBAC OUTCOMES – POSITIVE RECOMMENDATIONS
<b>PBAC 2012 (2)</b>	NOVEMBER 2009 PBAC MEETING OUTCOMES – 1st time decisions not to recommend
<b>Szczeklik 2012</b>	NOVEMBER 2012 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations
<b>Tefferi 2002</b>	Szczeklik A [red.]: Choroby wewnętrzne 2012, Medycyna Praktyczna
	Tefferi A., Mesa R.A., Gray L.A. [et all]
	Phase 2 trial of imatinib mesylate in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2002 May 15;99(10):3854-6.

**9. Załączniki**

- Załącznik 1.** Korespondencja z MZ dot. zlecenia z dnia 25 października 2013 r. MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13
- Załącznik 2.** Korespondencja z MZ z dnia 6 listopada 2013 r znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13
- Załącznik 3.** Korespondencja z NFZ
- Załącznik 4.** Opinia eksperta
- Załącznik 5.** Strategie wyszukiwania publikacji
- Załącznik 6.** Diagram metodologii włączania badań
- Załącznik 7.** Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy