



Rekomendacja nr 142/2014

z dnia 2 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie imatynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD- 10: C41.4, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C41.4 (nowotwór złośliwy kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna), jako świadczenia realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Stosowanie leku należy ograniczyć wyłącznie do rozpoznania klinicznego: struniaki (ang. *chordoma*).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną imatynib w ocenianym wskazaniu, z ograniczeniem do terapii struniaków.

Nowotwory te należą do chorób bardzo rzadkich i zgodnie z opinią eksperta klinicznego w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych brak jest alternatywnych metod leczenia. Natomiast odnalezione badania kliniczne II fazy wskazują na zasadność ograniczenia zastosowania omawianej interwencji do terapii struniaków, w której imatynib jest potencjalnie użyteczny.

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinia polskiego eksperta klinicznego wskazują na możliwość stosowania imatynibu w leczeniu struniaków.

W opinii Prezesa Agencji zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynib stosowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia dla leków zawartych w grupie limitowej 1064.1, Imatynib – 2.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie imatinibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C41.4 (nowotwór złośliwy kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Kod C41.4 według klasyfikacji ICD-10, to są nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne (za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych): kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna.

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko – stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek – większość chrzęstniakomięsaków). Na późniejszych etapach choroby mogą występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny. Wszystkie pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w zespołach wielospecjalistycznych, ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga postępowania skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe) z udziałem – przede wszystkim – leczenia chirurgicznego i chemioterapii. Podstawowym celem jest uzyskanie miejscowej kontroli mięsaka przez właściwe chirurgiczne leczenie o charakterze radykalnym.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, stosowanie imatinibu w chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań pierwotnych nowotworów kości/mięsaków (kod ICD-10 41.4), dla którego nie ma odrębnego kodu ICD-10, czyli nowotworu typu *chordoma* (struniak). Roczna zapadalność na struniaka w Polsce wynosi 20-40 przypadków, roczna chorobowość w Polsce 40 chorych, a roczna liczba pacjentów leczonych imatinibem 5 osób. Ekspert powołuje się na dane wskazujące na zapadalność na poziomie 0,5-1/mln rocznie.

Struniaki są rzadkimi, histologicznie łagodnymi, lecz klinicznie złośliwymi nowotworami szkieletu osiowego. Nowoczesne teorie powstania struniaków zakładają, że pochodzą one z prymitywnych tkanek pochodzenia embrionalnego, przetrwałych poza szkieletem osiowym. Struniaki są rzadko występującymi nowotworami, reprezentującymi 0,1–0,2% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych, 6,16% nowotworów podstawy czaszki, 1–4% pierwotnie złośliwych guzów kości. Mogą powstać gdziekolwiek w linii środkowej ciała, gdzie istniała struna grzbietowa (np. stok, nosogardziel, siodło i okolica okołosiodłowa, otwór wielki kręgi i okolica krzyżowo-ogonowa), ale mają predylekcje do stoku i okolicy krzyżowej.

Leczenie wielu chorych jest ograniczone poprzez naciekający i inwazyjny charakter tych nowotworów. Stosuje się leczenie chirurgiczne i radioterapię. Rola chemioterapii jest ograniczona.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 190 przypadków nowotworów złośliwych kości i chrząstki stawowej, zakwalifikowanych jako rozpoznanie C41 według klasyfikacji ICD-10. W zestawieniu nie wyszczególniono kodu C41.4.

Opis wnioskowanego świadczenia

Imatinib należy do grupy farmakoterapeutycznej inhibitorów kinazy białkowo-tyrozynowej. Spośród produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatinib najszerszy zakres zarejestrowanych wskazań posiada produkt leczniczy Glivec, wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu;

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego;
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią;
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii;
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. *myelodysplastic/myeloproliferate* – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR – ang. *platelet-derived growth factor receptor*);
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES – ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL – ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α .
- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST – ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors*);
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117) – dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego;
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP – ang. *dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

Alternatywna technologia medyczna

Zdaniem eksperta w odniesieniu do *chordoma* w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone oraz nie ma żadnych standardowych opcji leczenia z wyjątkiem stosowania imatynibu (+/-inhibitorów mTOR). Ekspert uznał, że z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające.

Natomiast odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące nowotworów kości wymieniają imatynib jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu struniaków, jednak nie precyzują miejsca imatynibu w schemacie terapeutycznym.

Należy mieć na uwadze, że oceniania technologia medyczna finansowana jest w ramach chemioterapii niestandardowej, czyli świadczenia realizowanego, gdy nie można zastosować leków wykorzystywanych standardowo w danej jednostce chorobowej. Potwierdza to stanowisko eksperta. Dlatego też nie ma możliwości wskazania komparatorów dla ocenianej technologii.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 5 eksperymentalnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność imatynibu w nowotworach kości. Zgodnie z wnioskami autorów badań Grignani 2011, Chugh 2009 i Bond 2008 imatynib nie wykazuje aktywności przeciwko chrzestniakomięsakom, kostaniakomięsakom i mięsakom Ewinga.

Autorzy badania Stacchiotti 2012 potwierdzają działanie imatynibu w struniakach i wskazują na konieczność dalszych badań. Według skali Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (populacja ITT n=50) w ocenie badacza częściową odpowiedź odnotowano u 1 pacjenta (2,0%), chorobę stabilną u 35 (70,0%), progresję choroby u 14 (28,0%). Natomiast według oceny centralnej (populacja ITT, n=31) częściową odpowiedź zareportowano u 1 pacjenta (3,2%), chorobę stabilną u 21 pacjentów (67,7%), progresję choroby u 9 pacjentów (29,0%). Mediana przeżycia całkowitego

wyniosła 34,9 miesiąca (95% CI 6,0-14,2), a przeżycie wolne od progresji według skali RECIST (populacja ITT) 9,2 miesiąca (95% CI 6,0-14,2).

Badanie Stacchiotti 2009 wskazuje na efektywność połączenia imatynibu i sirolimusu u pacjentów zaawansowanym struniakiem opornym na imatynib stosowany w monoterapii. Ocena leczenia według skali RECIST (po 3 miesiącach terapii) wykazała, że u 1 pacjenta nastąpiła odpowiedź częściowa, u 7 stabilizacja choroby, u 1 progresja choroby.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych zawierających imatynib działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości, zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała. Natomiast działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: pancytopenia, neutropenia z gorączką, jadłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie, zaczerwienie twarzy, krwotok, duszności, krwawienie z nosa, kaszel, wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło, obrzęk stawów, zmniejszenie masy ciała.

W badaniu Stacchiotti 2012 u 39 pacjentów (70%) konieczne było co najmniej jedno przerwanie leczenia imatynibem z powodu toksyczności, a u 15 pacjentów (27%) więcej niż trzy. U 27 pacjentów (48%) konieczne było co najmniej jedno zmniejszenie dawki. U 26 pacjentów (46%) dawkę trwale zmniejszono z 600 do 400 mg/d. 37 pacjentów (72%) doświadczyło toksyczności stopnia ≥ 3 . Głównie występowała przewlekła anemia (stopnia ≥ 2 ., 21%), zmęczenie (stopnia ≥ 2 ., 13%) i zatrzymanie płynów (stopnia 2. i 3., odpowiednio 25 i 29%).

W badaniu Grignani 2011 zdarzenia niepożądane obserwowano u 18 pacjentów (69%), a zmniejszenie dawki konieczne było u 15 pacjentów (58%). Nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .: obrzęk (3 pacjentów, 12%), wysypka (2 pacjentów, 8%), leukopenia (2 pacjentów, 8%) i skurcze mięśni (1 pacjent, 4%).

W badaniu Chugh 2009 5 spośród 185 pacjentów przerwało leczenie z powodu toksyczności. Wszystkie przypadki przerwania terapii dotyczyły pacjentów z mięsakami tkanek miękkich.

W badaniu Stacchiotti 2009 wzięło udział 10 pacjentów. Główne niehematologiczne zdarzenia niepożądane to zapalenie błony śluzowej (3 przypadki stopnia ≤ 2 .), infekcje (5 przypadków, jeden stopnia 3.), zapalenie płuc (1 pacjent), ropień guza (1 pacjent), półpasiec (1 przypadek), opryszczka (2 pacjentów), nawracające zapalenie dróg moczowych (1 pacjent, stopnia 2.), biegunka (1 pacjent, stopnia 2.) i obrzęk kończyn dolnych (1 pacjent, stopnia 2.). Najczęściej występujące hematologiczne zdarzenia niepożądane to neutropenia (5 pacjentów, w dwóch przypadkach stopnia 3.), przewlekła anemia (7 pacjentów, stopnia ≤ 2 .) i trombocytopenia (2 pacjentów, stopnia ≤ 2 .). U 2 pacjentów konieczne było przerwanie leczenia z powodu hematologicznej toksyczności stopnia 3., a u 5 z powodu niehematologicznych zdarzeń stopnia ≥ 2 .

W badaniu Bond 2008 wzięło udział 70 pacjentów. Krwotoczny wysięk w opłucnej wystąpił u 7 pacjentów ze zmianami w obrębie płuc lub opłucnej. Krwawienie z guza miało miejsce u trzech pacjentów. Dwóch pacjentów musiało przerwać terapię z powodu krwotoku z guza, ale nie odnotowano zgonu. Kolejnych 2 pacjentów przerwało terapię z powodu objawów żołądkowo-jelitowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie imatynibu z jakąkolwiek inną interwencją (odnaleziono jedynie badania jednoramienne) odstąpiono od wykonania analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania pełnej analizy. Według danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w roku 2009, 2010 i 2013 złożono po jednym wniosku na leczenie imatynibem w ocenianym wskazaniu. Wydano po jednej zgodzie w 2009 oraz 2013 roku, na kwotę odpowiednio 17 951,80 PLN i 57 082,11 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów kości: NCCN 2014, Polska Unia Onkologii (PUO) 2013 i European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012. Rekomendacja NCCN 2014 wymienia stosowanie imatynibu w leczeniu struniaków (ang. *chordoma*), w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną lub sirolimusem, a rekomendacja ESMO 2012 wspomina o dowodach na pewną skuteczność imatynibu w leczeniu struniaków i prowadzonych badaniach klinicznych w tym zakresie. Polskie wytyczne PUO 2013 nie wspominają o stosowaniu imatynibu w leczeniu nowotworów kości.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania imatynibu w ocenianym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.04.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej podanie imatynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C41.4, na podstawie art. 31e z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 168/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie imatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C41.4, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 168/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie imatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C41.4, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Imatynib we wskazaniu ICD-10 C41.4: pierwotne nowotwory złośliwe kości miednicy, kości krzyżowej i guzicznej - program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-13/2014.