



Rekomendacja nr 172/2013

z dnia 9 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

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: D47 w zakresie podkategorii D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9.

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: D47 w zakresie podkategorii D47.1 i D47.3.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii imatynibem w rozpoznaniach D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9 jest niezasadne z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na możliwą skuteczność tego rodzaju terapii. W przypadku chorób zaliczanych do kodów D47.1 i D47.3, dostępne dane świadczące o skuteczności imatynibu są nieliczne, a ich jakość jest słaba, gdyż oparte są na opisach pojedynczych przypadków, jednakże w tych wskazaniach nie są zalecane żadne terapie alternatywne.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

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 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.

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.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF) zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z czerwienicą prawdziwą - 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 metaplazji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik-krew) uwalniają do krwi młode komórki.

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplazją 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 czerwienicy prawdziwej lub idiopatycznej trombocytemii (PT).

D47.2 - Gammapatia 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 r.ż., u 3% >70 r.ż., u 5% populacji >80 r.ż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokaraimskiej 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 samoistej 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 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

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..

Nie odnaleziono informacji dla wskazań:

- 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

Opis wnioskowanego świadczenia

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 Charakterystyką Produktu Leczniczego, zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania leku Glivec (imatynib) jest leczenie:

- 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 syndrome/myeloproliferate disease*, MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor* - PDGFR);
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. *Hypereosinophilic Syndrome*, HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*, CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR;
- dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatkimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors*, GIST);
- adjuwantowe dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatkich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego;

- dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowymi włókniakomięsakami skóry (ang. *Dermatofibrosarcoma Protuberans*, DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego;

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 trzech 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 guzowego skóry (DFSP) (ICD-10 C44, C49)”.

Alternatywna technologia medyczna

Nie określono komparatora dla ocenianej interwencji. W toku prac analitycznych otrzymano jedną odpowiedź od eksperta, w której nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych ani żadnych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczności imatynibu w leczeniu przedmiotowych wskazań.

Nie odnaleziono żadnych badań wskazujących na wykorzystanie imatynibu w leczeniu następujących wskazań: Guzy z histiocytozami i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (ICD-10: D47.0); Gammopatia 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 dwóch wskazań odnalezione badania były dyskusyjnej jakości i obejmowały w większości opisy przypadków.

Do analizy dla wskazania: Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD-10: D47.1) włączono 5 publikacji (4 opisy przypadków i 1 badanie II fazy), w 4 z nich wykazano skuteczność imatynibu, jedna z publikacji wskazuje na brak skuteczności i wysoką toksyczność terapii.

Do analizy dla wskazania: Nadpłytkowość samoistna krwotoczna (ICD-10: D47.3) włączono 2 publikacje (opisy przypadków), 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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Wśród działań niepożądanych występujących wskutek leczenia imatynibem wymienionych zarówno we włączonych do analizy badaniach klinicznych jak i w Charakterystyce Produktu Lecniczego 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, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości), a także zaburzenia nerek i dróg moczowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych opracowanych przez Cancer Center Ontario, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) oraz British Committee for Standards in Haematology. Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczyły leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanych wskazań. Cztery z nich były pozytywne i jedna negatywna (dot. wysokich dawek imatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej). Zgodnie z 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.

Odnaleziono 20 rekomendacji finansowych opublikowanych przez National Health Service (NHS), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Committee to Evaluate Drugs (CED), Haute Autorité de Santé (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), włóknakiomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), agresywna mastocytoza systemowa (ASM) oraz choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD). Natomiast 7 rekomendacji negatywnych dotyczy finansowania imatynibu we wskazaniach: zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES), przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL), ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+), włóknakiomięsak guzowaty skóry (DFSP), zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD), agresywna mastocytoza systemowa (ASM), nowotwory podścieliska układu pokarmowego (GIST).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47.0, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 255/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kod ICD-10: D47.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 255/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia 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.
2. Raport nr: AOTM-DS-431-28/2013. 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.