



**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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie 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 w zakresie podkategorii D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9, natomiast uważa za niezasadne usunięcie tego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie podkategorii D47.1 i D47.3.

Uzasadnienie

Kategoria międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10 oznaczona kodem D47 jest niejednorodnym zbiorem różnego rodzaju bardzo rzadko występujących chorób onkohematologicznych, dla których nie ma ogólnie akceptowanych sposobów leczenia. W ramach kategorii D47 wyróżnia się 6 podkategorii. Dla chorób zaliczanych do czterech z nich (D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9) nie znaleziono w piśmiennictwie medycznym żadnych przesłanek wskazujących na możliwą skuteczność imatynibu. W przypadku chorób zaliczanych do pozostałych dwóch podkategorii (D47.1 i D47.3) dane świadczące o skuteczności imatynibu są co prawda nieliczne i niezbyt wiarygodne - ale w tych chorobach nie są zalecane żadne terapie alternatywne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania imatynibu we wskazaniach ICD 10: D47 z rozszerzeniami.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

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

- D47.0 - Guzy histiocyków 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, primary myelofibrosis) 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 (MM), makroglobulinemii Waldenstroma (WM), amyloidozy (AL) 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 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 postaci 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*10⁹/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 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

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

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

- Guzy z histiocytów 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 3 wskazań odnaleziono badania były dyskusyjnej jakości i obejmowały w większości opisy przypadków. Należy nadmienić, że ze względu na pozarejestryjne 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.

W włączonych do niniejszego raportu badaniach klinicznych i w charakterystyce produktu leczniczego wymienia się następujące działania niepożądane: zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość), zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica), zaburzenia oka (np. obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy), zaburzenia naczyniowe (w tym zaczerwienienie twarzy, krwotok), zaburzenia układu oddechowego (duszności, krwawienie z nosa, kaszel), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, biegunka, wymioty), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), zaburzenia

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

Skuteczność praktyczna

Brak danych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych oraz 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 refundacyjne

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

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-DS-431-28/2013, 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, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.