

## Rekomendacja nr 6/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 28 lutego 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej uznaje, że przedstawione 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.

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.<sup>2,3</sup> Metoda ta daje większe szanse na wyleczenie przy mniejszym ryzyku wystąpienia powikłań, w porównaniu do innych metod, m.in. zastosowania przeszczepienia komórek krwiotwórczych.<sup>3</sup> Daje też szansę na zmniejszenie wczesnej toksyczności i odległych następstw leczenia, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów pediatrycznych.<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

## Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukaemiae*) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni.

Zakres niezbędnych badań w kierunku diagnostyki tego nowotworu obejmuje badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną i w razie potrzeby badanie charakteru komórek z użyciem metod biologiczno-molekularnych lub cytometrii. Na podstawie wyników wykonanych badań ocenia się obecność czynników zagrożenia i określa wstępnie przynależność do grup wysokiego lub standardowego ryzyka. Ostateczna stratyfikacja uwzględnia również odpowiedź na leczenie, w tym ocenę minimalnej choroby resztkowej; badania HLA klasy I i II chorego (i rodziców, jeśli to możliwe) oraz rodzeństwa w specjalistycznych pracowniach (w przypadku konieczności poszukiwania dawcy niespokrewnionego — wykonane z użyciem techniki biologii molekularnej o wysokiej rozdzielczości).<sup>4</sup>

ALL Ph+ oznacza podtyp ALL, w którym powstał chromosom Philadelphia, czyli doszło do wymiany genów w obrębie długich ramion chromosomów 9 i 22, t(9;22)(q34;q11). Rezultatem tej translokacji jest połączenie dwóch genów, protoonkogenu ABL (z chromosomu 9) i genu BCR (z chromosomu 22). Powstały gen BCR-ABL produkuje onkogenne białko BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej.<sup>5</sup>

W przebiegu ALL w limfoblastach powstają zmiany genetyczne (mutacje), które blokują dojrzewanie tych komórek, powodują nadmierne ich namnażanie i gromadzenie się w szpiku oraz innych narządach. Mutacje następują w genach, w których zapisane są informacje związane z funkcjonowaniem komórek organizmu. Przyczyny powstania mutacji są najczęściej nieznane. Sporadycznie udaje się ustalić obecność czynników determinujących mutacje prowadzące do rozwoju ALL. Do czynników tych należą: zakażenia niektórymi wirusami, promieniowanie jonizujące, substancje toksyczne (np. benzol, pestycydy).<sup>5</sup>

## Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Aktualną praktyką kliniczną w Polsce w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) jest terapia imatynibem.

1. U pacjentów z noworozpoznaną ALL Ph+ imatynib stosowany jest w terapii skojarzonej z chemioterapią wielolekową. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego imatynib może być stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią wielolekową w: fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego. Opcjami terapeutycznymi, z którymi należy porównywać imatynib w leczeniu pacjentów noworozpoznanych są aktualnie stosowane w leczeniu ALL standardowe schematy chemioterapeutyczne. Wytyczne wskazują, że standardowym schematem chemioterapii jest chemioterapia oparta o protokół opracowany przez PALG (ALL 4-202).<sup>3,4</sup>

2. U pacjentów z nawrotem lub po braku odpowiedzi na inne terapie, imatynib stosuje się w monoterapii. Komparatorami dla imatynibu w tym wskazaniu są: dasatynib. Jednym ze wskazań jest leczenie dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii oraz leczenie paliatywne.<sup>3</sup>

Polska Unia Onkologii, 2009, rekomenduje leczenie ALL oparte na intensywnej polichemioterapii. Ogólną zasadą jest dążenie do przestrzegania przewidzianych programem dawek cytostatyków, a także terminów stosowania kolejnych kursów terapii. Odstępstwa od protokołu zwiększają ryzyko niezyskania remisji oraz nawrotu choroby. Leczenie składa się z następujących etapów: indukcji, leczenia konsolidującego, leczenia poremisyjnego oraz

leczenia wspomagającego. Podczas konsolidacji u chorych z t(9; 22) i BCR/ABL uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatinib, dasatynib) równoległe do chemioterapii. W grupie podwyższonego ryzyka, która obejmuje ponad 80% dorosłych pacjentów z ALL, zaleca się przeprowadzenie allogenicznej transplantacji szpiku od zgodnego, w zakresie antygenów HLA, dawcy rodzinnego lub transplantację od dobranego w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego; w przypadku braku dawcy pozostaje transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych (doświadczenia ośrodków są różne).<sup>4</sup>

U chorych z t(9; 22) i BCR/ABL (bardzo wysokie ryzyko) uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (dasatynib, imatinib) do czasu allogenicznej transplantacji szpiku.<sup>4</sup>

Również Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (2009) wskazuje, że zastosowanie imatynibu w ALL Ph+ jest zalecane przez National Comprehensive Cancer Network Guidelines (kategoria 2a) oraz opracowania grup europejskich- protokół PALG ALL6<sup>4,6</sup>

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce: imatynib jest dostępny w Polsce w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapia niestandardowa.<sup>3</sup>

Inne substancje czynne stosowane w omawianym wskazaniu tj.: cytarabina, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, daunorubicyna, etopozyd, epirubicyna, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, finansowane są przez NFZ w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów.<sup>3</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl (gen kodujący białko wykazujące nieprawidłową zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej) *in vitro*, w komórce i *in vivo*. Związek ten w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML (ang. chronic myeloid leukemia – przewlekła białaczka szpikowa) z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia - ALL) z dodatnim chromosomem Philadelphia. W badaniach *in vivo* na modelach zwierzęcych z użyciem Bcr-Abl dodatnich komórek nowotworowych, imatynib samodzielnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. PDGF -platelet-derived growth factor), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. stem cell factor - SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. *In vitro* imatynib hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), w których stwierdzono ekspresję mutacji *kit*. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP.<sup>7</sup>

Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.<sup>7</sup>

Produkt leczniczy imatynib jest wskazany w leczeniu<sup>7</sup>:

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z noworozpoznaną 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 z noworozpoznaną 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 (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 $\alpha$ .

Ponadto imatynib jest wskazany w<sup>7</sup>:

- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność produktu leczniczego imatynib została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz na podstawie okresu przeżycia bez wznowy w leczeniu adjuwantowym GIST. Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone. Z wyjątkiem noworozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak jest kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.<sup>7</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Celem realizacji analizy efektywności klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa imatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w skojarzeniu z chemioterapią oraz pacjentów z nawrotem choroby lub po niepowodzeniu terapii innymi lekami, stosowanym w monoterapii. Do analizy skuteczności stosowania imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznaną chorobą zakwalifikowano 9 badań, natomiast do analizy skuteczności stosowania imatynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem choroby lub po niepowodzeniu terapii innymi lekami włączono 5 badań. Ze względu na ogólną niską jakość dowodów naukowych, nie było możliwe porównanie efektywności klinicznej stosowania imatynibu, z wybranym komparatorem, za który przyjęto stosowanie dasatynibu.<sup>3</sup>

W toku analizy efektywności klinicznej nie uzyskano informacji na temat efektów zdrowotnych, związanych ze stosowaniem preparatu imatynib oraz użyteczności uzyskanego przez pacjenta stanu zdrowia. Uniemożliwia to realizację analizy efektywności klinicznej. W związku z powyższymi ograniczeniami, jedyne informacje mogące dać wgląd w skuteczność analizowanej technologii medycznej, to przedstawienie wyników odnalezionych dowodów naukowych (wyniki badań nierandomizowanych, niskiej jakości badań randomizowanych oraz opisy przypadków). Nie jest to analiza typowa dla oceny technologii medycznych. Jednakże w zaistniałej sytuacji, jest to dopuszczalne postępowanie analityczne.<sup>3</sup>

Stosując imatynib w leczeniu noworozpoznanej, ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano, że prawdopodobieństwo całkowitej remisji hematologicznej wyniosło 93 - 100%, niezależnie od fazy leczenia. Prawdopodobieństwo remisji hematologicznej po pierwszej udokumentowanej całkowitej odpowiedzi hematologicznej wyniosło 71% w 12. miesiącu i 61% w 24. miesiącu terapii. Prawdopodobieństwo hematologicznej całkowitej remisji wyniosło 95% w fazie indukcji oraz 90% w fazie konsolidacji. Prawdopodobieństwo zaistnienia utrzymującej się remisji hematologicznej wyniosło w fazie konsolidacji i w fazie reindukcji 27,3%. W przypadku pacjentów u których po fazie indukcji wykonano przeszczep, prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego wyniosło 60%, natomiast u pacjentów, u których nie wykonano przeszczepu po terapii indukującej prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego wyniosło 18,9%. Mediana średniego czasu utrzymywania się hematologicznej całkowitej remisji wyniosła po terapii indukującej 7,3 miesiąca, natomiast po fazie reindukcji i konsolidacji 18,32 miesiąca. Prawdopodobieństwo negatywnego wyniku PCR wyniosło w fazie indukcji 26,8% w badaniu Wassmann (2006)<sup>3</sup> oraz 24,4-48,2% w badaniu Yanada (2008)<sup>3</sup>. W fazie konsolidacji wyniosło od 42,8 (badanie Ottmann (2007)<sup>3</sup>) do 59,1-74,2% (badanie Yanada (2008)<sup>3</sup>) w zależności od tego, którego cyklu konsolidacji dotyczyło. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie wyniosło 1,3% w fazie indukcji oraz 7,4% w fazie konsolidacji. Prawdopodobieństwo nawrotu w trakcie trwania badania wyniosło 21,6% oraz 29,4% po jego zakończeniu. Ryzyko nawrotu po fazie indukcji (Yanada (2008)<sup>3</sup>) wyniosło 25%. Prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia wyniosło 55%. Przeżycie całkowite po fazie indukcji wyniosło 42%, zaś po fazie konsolidacji 66%. Mediana czasu przeżycia wyniosła 18,0 do 19,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby w okresie 12 miesięcy wyniosło 54%, 18 miesięcy wyniosło 31%, w okresie 24 miesięcy wyniosło 19%. Średni czas przeżycia wolny od objawów choroby wyniósł 14,1 miesiąca. Prawdopodobieństwo zgonu ogółem w całkowitej remisji w fazie konsolidacji wynosiło 25,5%. Prawdopodobieństwa zgonu w fazach indukcji i konsolidacji ogółem wyniosło 28,7% (najwięcej z przyczyn związanych z przeszczepem: 16,3%). Częstość występowania zgonów w okresie 24 miesięcy wyniosła 50%.<sup>3</sup>

Stosując imatynib w leczeniu nawracającej lub odpornej na leczenie, ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia odnotowano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi hematologicznej wynosiła w zakresie od 60 do 70%. Mediana czasu do uzyskania całkowitej remisji wyniosła 1 miesiąc. Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji hematologicznej wyniosło od 18 do 30%. Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji szpikowej wyniosło od 10 do 33%. Prawdopodobieństwo uzyskania częściowej remisji szpikowej oszacowano na 31,2%. Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi hematologicznej wynosiło 27,1%. Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się całkowitej remisji hematologicznej wyniosło 6,3%. Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się częściowej remisji szpikowej wyniosło 21%.

Prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosiło 16,6 do 23,5%. Prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na leczenie wynosiło 29,2 do 30%. Średni czas do przeszczepu wyniósł 67 dni (zakres 34-246 dni). Średni czas do wystąpienia nawrotu wyniósł 2,2 miesiąca. Średni czas przeżycia pacjentów z całkowitą lub częściową remisją szpikową wyniósł 9,2 miesiąca. Średni czas przeżycia pacjentów z częściową remisją szpikową wyniósł 7,1 miesiąca. Średni czas przeżycia pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wyniósł 3,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji po 6 miesiącach oszacowano na 12 do 23%. Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby 12 miesięcy wyniosło 25,5%. Prawdopodobieństwo półrocznego przeżycia oszacowano na 40%. Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia oszacowano na 33%. Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia oszacowano na 23%. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wyniosło 29,2%. Prawdopodobieństwo utraty pacjentów z badania ogółem wynosiło 10% (główną przyczyną było poddanie się przeszczepowi szpiku).<sup>3</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego<sup>7</sup>, nie można jednoznacznie ustalić, jakie zdarzenia medyczne, odnotowywane u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, są skutkiem podawania preparatu imatynib. Przyczyną tego stanu rzeczy jest przyjmowanie przez tych pacjentów innych produktów leczniczych oraz różnorodność objawów samej choroby.

W badaniach klinicznych odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia oka, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu rozrodczego i piersi, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych.<sup>7</sup>

W badaniach klinicznych, bardzo często (częściej, niż u 1 na 10 pacjentów) odnotowywano neutropenie, trombocytopenie, niedokrwistości, bóle głowy, nudności, biegunki, wzdęcia, wymioty, niestrawności, bóle brzucha, obrzęki okołoooczodołowe, zapalenia skóry/wypryski/wysypki, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym bóle mięśni), bóle stawów, bóle kości, zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała. Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST (ang. gasrtointestinal stroma tumors – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego). Ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej odnotowywane u pacjentów z GIST. Bóle mięśniowo-szkieletowe oraz związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML (ang. chronic myeloid leukemia – przewlekła białaczka szpikowa), w porównaniu z pacjentami z GIST.<sup>7</sup>

Często (u 1:10 do 1:100 pacjentów) odnotowywano pancytopenie, neutropenie z gorączką, jadłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulice, obrzęki powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, stany zapalne spojówek, suchość oka, nieostre widzenie, zaczerwienienie twarzy, krwotok, duszności, krwawienie z nosa, kaszel, wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, stany zapalne żołądka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, świąd, obrzęk twarzy, suchą skórę, rumień, łysienie, nocne poty, reakcje nadwrażliwości na światło, obrzęki

stawów, osłabienie, gorączkę, obrzęki tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni, zmniejszenie masy ciała.<sup>7</sup>

Niezbyt często (u 1:100 do 1 :1000 pacjentów) odnotowywano następujące zdarzenia: zakażenie wirusem *Herpes zoster*, zakażenie wirusem *Herpes simplex*, stany zapalne nosogardła, stany zapalne płuc, stany zapalne zatok, stany zapalne tkanki łącznej, stany zapalne górnych dróg oddechowych, grypę, stany zapalne układu moczowego, stany zapalne żołądka i jelit, posocznicę, trombocytozę, limfopenię, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilię, powiększenie węzłów chłonnych, hipokaliemię, zwiększony apetyt, hipofosfemie, odwodnienie, dnę, hiperurykemię, hiperkalcemię, hiperglikemię, hiponatremię, depresję, osłabienie popędu płciowego, lęk, migreny, senność, omdlenia, neutropenie obwodowe, zaburzenia pamięci, rwę kulszową, zespół niespokojnych nóg, drżenia, krwotok mózgowy, podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, stany zapalne powiek, obrzęk płamki, zawroty głowy, szum uszny, utratę słuchu, kołatania, częstoskurcz, zastoinową niewydolność serca, obrzęki płuc, nadciśnienie, krwiaki, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda, wysięk opłucnowy, ból gardła i krtani, stany zapalne gardła, stany zapalne jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, odbijanie się, smołowate stolce, stany zapalne przetyku, wodobrzusze, wrzody żołądka, krwawe wymioty, stany zapalne warg, dysfagię, stany zapalne trzustki, hiperbilirubinemie, stany zapalne wątroby, żółtaczkę, wysypkę krostkową, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywkę, wylew krwawy podskórny, wzmożoną tendencją do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe sztywność stawów i mięśni, ból nerki, krwimocz, ostrą niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, ginekomastię, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularną menstruację, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny, ból klatki piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi. Stan zapalny płuc odnotowywany był najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST. Zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. Wysięk opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.<sup>7</sup>

Rzadko (u 1:1000 do 1:10000 pacjentów) odnotowywano następujące zdarzenia: zakażenia grzybicze, niedokrwistość hemolityczną, hiperkaliemie, hipomagnezemie, stan splątania, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego, zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa, niemiarywość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy, ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny, zapalenie okrzężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego, niewydolność wątroby, martwica wątroby, ostra dermataza z gorączką i neutrofiliją (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczyńioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis), osłabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdmioliza/miopatya, krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika, zwiększenie aktywności amylazy we krwi. Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i gwałtowne zwiększenie masy ciała w obecności lub bez obecności obrzęków powierzchniowych można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu produktu leczniczego imatynib oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych. Jednak niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być ciężkie lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia. Opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek.<sup>7</sup>

Charakterystyka produktu leczniczego podaje też dane na temat działań niepożądanych w okresie po wprowadzeniu go do obrotu. Działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, stąd oszacowanie ich częstości oraz ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy ich występowaniem a ekspozycją na imatynib nie jest możliwe. Zdarzeniami tymi były: krwotok z guza/martwica guza, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk mózgu, krwotok do ciała szklistego, zapalenie osierdzia, tamponada serca, zakrzepica/zator, ostra niewydolność oddechowa, śródmiąższowa choroba płuc, niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, rogowacenie liszajowate, liszaj płaski, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej. Przypadki zgonu z powodu ostrej niewydolności oddechowej zgłaszano u pacjentów z zaawansowaną chorobą, ciężkimi zakażeniami, znaczną neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.<sup>7</sup>

Bezpieczeństwo stosowania imatynibu w leczeniu pierwszego rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia, zostało ocenione w raporcie<sup>3</sup>, na podstawie 4 badań nierandozmizowanych. W dwóch z nich oceniano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, prowadzących do zmniejszenia dawki imatynibu. Najczęściej, do takiej sytuacji doprowadzały hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Zmiana dawki ma niższą z powodu wystąpienia tych zdarzeń nastąpiła u 87% pacjentów. Z powodu niehematologicznych działań niepożądanych, dawkę IMAT zmieniano u 53% pacjentów. W jednym z badań (Wassmann 2006)<sup>3</sup> 32% pacjentów musiało przerwać terapię lub zredukować dawkę. W innym badaniu (Yanda 2008)<sup>3</sup>, 21% pacjentów przerwało leczenie w okresie roku od rozpoczęcia terapii. W analizowanych badaniach odnotowano przypadki działań niepożądanych, opisywanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego<sup>7</sup>.

W przypadku leczenia nawracającej lub odpornej na leczenie białaczki limfo blastycznej z chromosomem Philadelphia, opisywano przypadki wystąpienia działań niepożądanych, opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, oraz dwa przypadki zaprzestania leczenia, oraz przypadek śmierci podczas stosowania imatynibu. Należy jednak mieć na względzie, że nie można jednoznacznie uznać tych zdarzeń, jako skutków stosowania imatynibu.<sup>3</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego imatynib we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia. Porównywano koszty i efekty zastosowania imatynibu w białaczkę, zarówno noworozpoznanej, jak i nawracającej i odpornej na leczenie.

Ze względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, nie jest możliwe przeprowadzenie innej, wiarygodnej analizy farmakoekonomicznej, niż analizy kosztów i konsekwencji. Ograniczenia metodologiczne badań klinicznych, oceniających imatynib w rozpatrywanym



wskazaniu, uniemożliwiają porównanie jego efektywności względem innego rodzaju leczenia lub stosowania placebo. Niemożliwe było odnalezienie randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną. Odnalezione badania miały niską jakość metodologiczną i były heterogeniczne względem siebie. Nie jest zatem możliwe przedstawienie sumarycznych wniosków dotyczących kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki przedstawione w ramach analizy kosztów-konsekwencji, mogą być traktowane jako wnioski opisowe.<sup>3</sup>

Nadmienia się, iż produkt leczniczy imatynib jest lekiem sierocym i jest wysoce wątpliwe, czy jego stosowanie może być kosztowo-efektywne. Co więcej, w drodze analizy efektywności klinicznej nie uzyskano informacji na temat efektów zdrowotnych, związanych ze stosowaniem preparatu imatynib oraz użyteczności uzyskanego przez pacjenta stanu zdrowia. Uniemożliwia to realizację analizy efektywności kosztów oraz użyteczność kosztów i odniesienia wyników do progno opłacalności w Polsce.

Na podstawie sześciu przedstawionych schematów leczenia, można jednak oszacować, iż całkowity koszt terapii imatynibem noworozpoznanej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia wynosi od ■■■ zł (w horyzoncie 70 dniowym - 2,2 miesiąca z uwzględnieniem działań niepożądanych) do ■■■ zł (dla horyzontu 7,3 miesięcy, z uwzględnieniem działań niepożądanych). Na podstawie jednego opisanego leczenia można przypuszczać że koszt całkowity terapii imatynibem w monoterapii nawracającej lub odpornej na leczenie białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia wynosi około ■■■ zł (w horyzoncie dożywoćnym z uwzględnieniem działań niepożądanych).<sup>3</sup>

Komparatorem, z którym z powodu braku odpowiednich dowodów naukowych nie porównano produktu leczniczego imatynib, jest produkt leczniczy dasatynib. W tym miejscu analiza minimalizacji kosztów nie jest w pełni uprawniona, ponieważ nie wykazano braku różnic pomiędzy wspomnianymi preparatami. Nie mniej, zakładając że głównym kosztem różniącym dla dwóch technologii medycznych (stosowaniu jednego z wymienionych preparatów u pacjentów z białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, oczekując m.in. uniknięcia przedwczesnej śmierci, uniknięcia nawrotu choroby, uzyskania remisji hematologicznej) jest koszt substancji czynnej i przyjmując również porównywalną efektywność obydwu preparatów, korzystniejsze wydaje się stosowanie preparatu imatynib. Do takich wniosków może prowadzić różnica rzędu około 50% oszacowanego, średniego rocznego oraz średniego dziennego kosztu substancji czynnej.<sup>3</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

Analizę wpływu na budżet płatnika zrealizowano z perspektywy płatnika publicznego, w dwuletnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy finansowej, przyjęto dwa scenariusze i dla każdego z nich 3 warianty liczebności populacji chorych (maksymalny, minimalny i najbardziej prawdopodobny). Wariant istniejący przewiduje finansowanie imatynibu w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. W noworozpoznanych przypadkach imatynib podawany jest łącznie z chemioterapią, natomiast w przypadku nawracającej lub odpornej na leczenie białaczki, imatynib stosowany jest w monoterapii. W nowym scenariuszu, w przypadkach noworozpoznanej choroby stosowana będzie jedynie chemioterapia, natomiast w przypadku nawracającej lub odpornej na leczenie białaczki wszyscy chorzy będą leczeni dasatynibem w monoterapii. Analizowano jedynie koszty różniące poszczególne scenariusze. Za koszty różniące przyjęto koszty substancji czynnych, czyli preparatów imatynib oraz dasatynib.<sup>3</sup>

Wynik analizy wskazuje na zwiększenie kosztów leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych z chromosomem Philadelphia, w wyniku zaprzestania finansowania w tym wskazaniu preparatu imatynib. Wzrost dla roku 2011 jest szacowany na około 0,46 mln zł (z 6,95 mln zł do 7,42 mln zł) oraz o około 0,50 mln zł w roku 2012 (z 7,54 mln zł do 8,04 mln zł) w

wariancie najbardziej prawdopodobnym. W wariancie minimalnym wzrost wydatków w roku 2011 jest szacowany na około 0,39 mln zł w roku 2011 (z 5,79 mln zł do 6,18 mln zł) oraz o około 0,39 mln zł w roku 2012 (z 5,79 mln zł do 6,18 mln zł). W wariancie maksymalnym wzrost wydatków w roku 2011 jest szacowany na około 0,54 mln zł (z 8,12 mln zł do 8,66 mln zł) oraz o około 0,62 mln zł w roku 2012 (z 9,90 mln zł do 6,18 mln zł).<sup>3</sup>

Zaproponowany model posiada ograniczenia, nieznacznie rzutujące na wiarygodność wyników. Nie można przyjąć, iż każdy pacjent wnioskujący o finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej uzyskają takie zgody. Dyskusyjne jest też założenie, że leczenie dasatynibem (w nowym scenariuszu) będzie leczeniem z wyboru. Nie mniej należy podkreślić dość precyzyjnie oszacowaną liczebność populacji chorych.<sup>3</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Rekomendacje kliniczne National Cancer Institute, Adult Acute Lymphoblastic Leukemia zalecając leczenie ALL wskazują, że większość obecnie stosowanych protokołów indukcji ALL obejmuje zastosowanie m.in. prednizonu, winkrystyny i antracyklin, w schematach stosuje się także asparaginazę lub cyklofosfamid. Terapie to zapewniają całkowitą odpowiedź na poziomie 60-90%. Imatynib jest często stosowany w terapii chorych z ALL Ph+. Dodanie imatynibu nie wpływa niekorzystnie na efektywność allogenicznej transplantacji szpiku.<sup>8</sup>

Prescrire International w opracowaniu z 2008 roku dotyczącym nowych wskazań rejestracyjnych dla imatynibu (w tym leczenie ALL Ph+) stwierdzono, iż z powodu braku bezpośrednich porównań nie jest możliwe określenie przewagi klinicznej imatynibu w leczeniu nawracającej lub odpornej ALL Ph+ nad dotychczasowymi wynikami uzyskanymi w ramach leczenia paliatywnego. Nie było także konsensusu dotyczącego leczenia dorosłych chorych z ALL Ph+. W przypadku noworozpoznanej ALL Ph+ dysponowano wynikami niezależnego badania: 55 pacjentów po 55 roku życia: imatynib z chemioterapią. Odpowiedź hematologiczna po okresie indukcji była wyższa w grupie z imatynibem 96,3% vs 50% grupy z chemioterapią (p=0,0001). Należy podkreślić, iż do chwili obecnej sytuacja dotycząca nowych dowodów naukowych nie zmieniła się.<sup>9</sup>

Finansowanie leczenia imatynibem dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) rekomenduje kanadyjski Committee to Evaluate Drugs, styczeń 2011, w ramach programu terapeutycznego. Jest to finansowanie wyłącznie po spełnieniu określonych kryteriów, dla dorosłych, noworozpoznanych pacjentów którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.<sup>10</sup>

Szkockie Scottish Medicines Consortium 2007, wydało negatywną decyzję dotyczącą finansowania imatynibu (Glivec®) w leczeniu noworozpoznanych dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w kombinacji z chemioterapią, z powodu braku przekazania przez podmiot odpowiedzialny wymaganych analiz farmakoekonomicznych.<sup>11</sup>

Francuski HAS (Haute Autorite de Sante, 2007) określa poziom refundacji na 100%. Wydano pozytywną opinię w sprawie wpisania produktu leczniczego Glivec® na listę leków refundowanych w państwowym systemie ubezpieczeń oraz na listę leków w lecznictwie szpitalnym i publicznej służbie zdrowia. Wskazania objęte finansowaniem to: dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią lub dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.<sup>12</sup>

Australijski PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2007) rekomenduje ograniczone finansowanie terapii imatynibem (Glivec®) w leczeniu noworozpoznanych dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Imatynib nie powinien być finansowany po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu łączny czas leczenia z użyciem imatynibu nie powinien przekroczyć 2 lat.<sup>13</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy 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.), uzupełnionego pismem z dnia 5 października 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-326/GB/10) oraz doprecyzowanego pismem z dnia 10 stycznia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-366/GB/11 ) w sprawie określenia wskazania w jakim przedmiotowy produkt leczniczy powinien podlegać ocenie, jako: „ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+)” oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie 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).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie 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).
2. Materiały Producenta.
3. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib) AOTM-OT-0381 Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
4. Jerzy Hołowiecki Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne (2009) [w] Krzakowski M [red.] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Warszawa: Via Medica.
5. Europejska Sieć Białaczkowa (European LeukemiaNet). Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, 2006.
6. Schemat leczenia rekomendowany przez PALG: PALG 4-2002.
7. Charakterystyka produktu leczniczego.
8. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page1>

9. Prescrire International 2008; 28 (293): 169-1/169-5
10. Rekomendacja CED (Comittee to Evaluate Drugs) Kanada, styczeń 2011
11. Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium), Szkocja 2007
12. Rekomendacja HAS (Haute Autorite de Sante) Francja, 2007
13. Rekomendacja PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Commmittee) Australia , 2007