



Rekomendacja nr 7/2011

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 zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych 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 zespołów mielodysplastycznych /mieloproliferycyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib) rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, uznaje, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa terapii oraz kosztów leczenia imatynibem zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferycyjnych, 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 pozbawiania pacjentów dostępu do tej konkretnej terapii jest równoznaczne 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 (nierzadko, ratującą życie) dla niewielkiej populacji chorych.

Problem zdrowotny

Klasyfikacja WHO z 2008 roku, dotycząca nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego, do grupy nowotworów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych (MDS/MPD) zalicza: przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocyt leukemia - CMML), atypową przewlekłą białaczkę szpikową (ang. atypical chronic myeloid leukemia - aCML), młodzieńczą białaczką mielomonocytową (JMML), (która nie została uwzględniona w analizie, bo w przedstawionych materiałach populację docelową stanowią pacjenci dorośli), oraz inne, trudne do sklasyfikowania zaburzenia z tej grupy, w tym niedokrwistość oporna na leczenie z pierścieniowymi syderoblastami ze znaczną trombocytozą- jednostka ta nie została uwzględniona w analizie.²

Przewlekła białaczka mielomonocytowa, to klonalna choroba układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecności chromosomu Philadelphia (Ph-) i zmutowanego genu BCR-ABL, a także blastosą szpiku $\leq 20\%$. Zapadalność na CMML to około 0,5/100 000 osób rocznie. Kobiety chorują 2-krotnie rzadziej niż mężczyźni, a średni wiek w momencie rozpoznania to 75 lat. Przebieg choroby zależy od stopnia zaawansowania (CMML-1 czy -2). Ryzyko przemiany w ostrą białaczkę szpikową wynosi 15-30%. Czas przeżycia chorych wynosi 1-100 miesięcy (mediana 20-40 miesięcy). Całkowita remisja choroby jest rzadko osiągnięta po zastosowaniu chemioterapii; wyjątek stanowią chorzy z rearanżacją płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGFRB (ang. platelet-derived growth factor receptor-B).²

Atypowa postać przewlekłej białaczki szpikowej to odmiana przewlekłej białaczki szpikowej, w której nie udało się wykryć metodami cytogenetycznymi i molekularnymi chromosomu Philadelphia ani genu BCR-ABL. Częstość występowania szacuje się na 1-2/100 rozpoznanych przypadków CML z chromosomem Ph (zachorowalność roczna: 1-1,5/100 000). Rokowanie aCML jest złe. W pojedynczych przypadkach dochodzi do przemiany w ostrą białaczkę szpikową. Średni czas przeżycia przy zastosowaniu chemioterapii standardowej to 24 miesiące.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych to jedyna interwencja pozwalająca na wyleczenie chorego (tylko 18% chorych uzyskuje 5-letnie przeżycie). Do czasu przeszczepienia lub transformacji w ostrą białaczkę (średnio 1,5–2 lata) stosuje się hydroksykarbamid oraz postępowanie wspomagające (koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat krwinek płytkowych, erytropoetyna). Dostępными opcjami leczenia chemioterapeutykami są: monoterapia topotekanem (inhibitor topoizomazy I); zastosowanie hydroksykarbamidu; nukleozyd 5-azacytydyny (inhibitor metyltransferazy DNA); przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego oraz terapia celowana imatynibem.

Terapia imatynibem może być efektywna u pacjentów z CMML związanym z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).²

Nie istnieje standardowe postępowanie dla atypowej przewlekłej białaczki szpikowej (aCML). W poszczególnych przypadkach zaleca się zastosowanie standardów leczenia dla typowej przewlekłej białaczki szpikowej tj. hydroksykarbamidu, interferonu alfa i przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych. Ponieważ choroba może być związana z aktywacją

kinazy tyrozynowej uzasadnione jest także wstępne zastosowanie terapii imatynibem. Optymalna opcja leczenia aCML nie jest ustalona. Leczenie hydroksykarbamidem może prowadzić do krótkotrwałej częściowej remisji (2-4 m-ce). aCML słabo odpowiada na leczenie interferonem alfa.²

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.³ Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.³

Produkt leczniczy imatynib jest wskazany w leczeniu³:

- 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 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 (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 α .

Imatynib wskazany jest również w³:

- 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.

Zlecenie MZ obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi /mieloproliferacyjnymi.²

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 nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.³

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce: w leczeniu DFSP imatynib jest finansowany w ramach programu terapeutycznego - program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Jest to finansowanie oparte na trybie wnioskowym. Każdorazowo lekarz prowadzący występuje o zgodę do właściwego Oddziału Wojewódzkiego NFZ na finansowanie terapii.²

Efektywność kliniczna

Celem realizacji analizy efektywności klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa imatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi /mieloproliferacyjnymi. Z powodu braku wyników stosownych badań klinicznych, nie było możliwe porównanie efektywności stosowania imatynibu, z wybranym komparatorem, za który przyjęto stosowanie hydroksykarbamidu. Z tego powodu do analizy włączono charakteryzujące się bardzo niską jakością publikacje, szczególnie opisy pojedynczych przypadków; wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z badania jednoramiennego² dotyczą pacjentów z i bez rearanżacji genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (dane zostały dla wszystkich pacjentów przedstawione łącznie).

Problem zdrowotny dotyczy wyjątkowo małej populacji pacjentów, w związku z czym nie można dostarczyć dowodów naukowych wysokiej jakości. Należy mieć na uwadze, że opisani poniżej pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi, u których stosowano imatynib odnosili korzyść kliniczną. Natomiast eksperci kliniczni, w swoich opiniach, wskazują na imatynib, jako jedyną skuteczną metodę leczenia. „*Tradycyjna chemioterapia jest w tych przypadkach mało skuteczna. Natomiast dane z piśmiennictwa wskazują, że u pacjentów z CMML z powyższą rearanżacją leczonych imatynibem można uzyskać długotrwałą odpowiedź, także genetyczną, co prowadzi do wyraźnego wydłużenia czasu ich życia. Ponieważ wspomniane zmiany genetyczne wykrywane są tylko u części chorych z MDS/MPD, finansowanie kosztów w/w terapii w przypadkach dobrze udokumentowanych nie wpłynęłoby w istotny sposób na budżet NFZ zwłaszcza, iż znane są*

doniesienia o skuteczności, przynajmniej u niektórych chorych, także małej dawki leku (100mg/dz).^{4,5,6}

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 6 publikacji, w tym jedno badanie jednoramienne, z którego wyselekcjonowano wyniki dla 7 pacjentów z zespołami mieloproliferacyjnymi (w tym 4 z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu) oraz 5 opisów pojedynczych przypadków klinicznych. Włączone publikacje dotyczą łącznie 12 dorosłych chorych, spośród których 4 z CMML, jeden pacjent z aCML oraz 7 pacjentów z zespołami mieloproliferacyjnymi ogółem (nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentów). U 9 z 12 analizowanych pacjentów stwierdzono obecność rearanżacji genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu.²

Ogółem, jedyne dowody naukowe, na których możemy się opierać, dotyczą tej niewielkiej liczby pacjentów. W zasadzie można uznać, że ich waga, jako dowodów naukowych, jest porównywalna z opisem serii przypadków oraz opisem pojedynczych przypadków.²

U wszystkich pacjentów z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu stwierdzono całkowitą remisję lub częściową odpowiedź na leczenie. Zebrane wyniki dają podstawy do stwierdzenia, że pomimo iż dowody naukowe są stosunkowo słabej jakości, imatynib wydaje się być wartościową opcją terapeutyczną w leczeniu MDS/MPD.²

W jednej z publikacji², analizowano wyniki dla 7 pacjentów. U wszystkich pacjentów z rearanżacją PDGFR stwierdzono całkowitą remisję lub częściową odpowiedź na leczenie. Całkowitą remisję wykazano u 3 spośród 7 pacjentów z badania klinicznego, co stanowi 42,9% tej grupy. Wszyscy pacjenci byli z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu). Częściowa remisja wystąpiła u 1 pacjenta, co stanowiło 14,3% populacji. U żadnego z pacjentów nie odnotowano stabilizacji choroby, natomiast progresja choroby nastąpiła u 2 (28,6%) z 7 pacjentów. Czas do progresji wynosił od 0,03 do 26,7 miesiąca. U wszystkich pojedynczych pacjentów stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na terapię imatynibem a parametry morfologiczne uległy poprawie. Całkowitą remisję wykazano u 3 spośród 7 pacjentów, co stanowi 42,9% tej grupy. Częściowa remisja wystąpiła u 1 pacjenta, co stanowiło 14,3% populacji. U żadnego z pacjentów nie odnotowano stabilizacji choroby, natomiast progresja choroby nastąpiła u 2 (28,6%) z 7 pacjentów. Czas do progresji wynosił od 0,03 do 26,7 miesiąca.²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego³, 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. Oceniając bezpieczeństwo związane ze stosowaniem produktu leczniczego imatynib należy zwrócić uwagę, w jakich wskazaniach jest on stosowany. Nawet przyjmując, że bardzo dokuczliwe objawy śmiertelnej choroby, jaką jest ostra białaczka, są nasilane przez stosowanie imatynibu, nie można zapomnieć, iż celem terapii jest uniknięcie m.in. przedwczesnej śmierci pacjenta.³

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.³

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 około oczodołowe, 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. *gastrointestinal 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.³

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.³

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, hipofosfstemie, odwodnienie, dnę, hiperutykemię, hiperkalcemią, 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 przełyku, 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.³

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 okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego, niewydolność wątroby, martwica wątroby, ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (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, rhabdomyoliza/miopatia, 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.³

Charakterystyka produktu leczniczego podaje też dane na temat działań niepożądanych w okresie po wprowadzeniu 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.³

W analizowanej w raporcie publikacji² wykazano, iż najczęściej występującymi działaniami niepożadanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty oraz biegunka, zaburzenia ogólnoustrojowe, skórne, mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego imatynib we wskazaniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/ mieloproliferacyjnymi. Ze względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy farmakoekonomicznej. 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.²

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 nowym scenariuszu chorzy będą leczeni hydroksykarbamidem. Analizowano jedynie koszty różniące poszczególne scenariusze. Za koszty różniące przyjęto koszty substancji czynnych, czyli preparatów imatynib oraz dasatynib.²

Wynik analizy wskazuje na radykalne obniżenie kosztów leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/ mieloproliferacyjnymi, w wyniku zaprzestania finansowania w tym wskazaniu preparatu imatynib. Spadek dla roku 2011 jest szacowany na około 2,57 mln zł (ok. 2,14 mln zł w wariacie minimalnym do ok. 3,00 mln zł w wariacie maksymalnym) oraz o około 2,79 mln zł w roku 2012 (ok. 2,14 mln zł w wariacie minimalnym do ok. 2,43 mln w wariacie maksymalnym).²

Niezależnie od struktury modelu, jego ewentualnych ograniczeń i dokładności oszacowania populacji, najważniejszym parametrem wejściowym jest różnica kosztów stosowanych produktów leczniczych. Średni koszt terapii z zastosowaniem preparatu imatynib jest około 100 razy wyższy, niż hydroksykarbamidu, stąd rezygnacja ze stosowania opinowanego leczenia może przynieść tak duże oszczędności.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne National Comprehensive Cancer Network- NCCN Guidelines version 2.2011 Myelodysplastic Syndromes; wskazują pacjentów z rearanżacją genu PDGFB (ang. platelet-derived growth factor-B – płytkopochodny czynnik wzrostu), jako grupę, która odnosi korzyści kliniczne z podania imatynibu.⁷

Polska Unia Onkologii w dokumencie "Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych" wskazują pacjentów chorych na CMML (ang. chronic myelomonocyt leukemia – przewlekła białaczka mielomonocytowa) i aCML (ang. Chronic myeloid leukemia – przewlekła białaczka szpikowa) (z mutacją PDGFB), jako populację, która reaguje na leczenie imatynibem.

National Institute for Clinical Excellence (NICE) Guidance on Cancer Services Improving Outcomes in Haematological Cancers rekomenduje stosowanie imatynibu w zaburzeniach molekularnych min. rearanżacji genu PDGFB

Zidentyfikowano trzy rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych. Australijski PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) rekomenduje finansowanie leczenia DFSP imatynibem ze środków publicznych. Francuski HAS (Haute Autorite de Sante) rekomenduje finansowanie leczenia DFSP imatynibem na poziomie 100%.²

Szkockie SMC (Scottish Medicines Consortium) nie dało rekomendacji finansowania imatynibu ze względu na brak złożenia analiz.²

Dane na temat stanu finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w innych krajach nie zostały zidentyfikowane.²

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 zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych 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 2010r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-326/GB/10) oraz doprecyzowanego pismem z dnia 10 stycznia 2011r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-366/GB/11) w sprawie określenia wskazania w jakim przedmiotowy produkt leczniczy powinien podlegać ocenie oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 11/2011 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 zespołów mielodysplastycznych /mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2011 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 zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib).
2. Glivec® (Imatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi, Raport AOTM-OT-0382 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej .
3. Charakterystyka produktu leczniczego
4. .Opinia eksperta: Prof. dr hab. ██████████
5. Opinia eksperta: Prof. dr hab. ██████████
6. Opinia eksperta: Prof. dr hab. ██████████
7. NCCN National Comprehensive Cancer Network- NCCN Guidelines version 2.2011 Myelodysplastic Syndromes; www.nccn.org
8. PUO "Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych"; www.onkologia.zalecenia.med.pl

9. NICE National Institute for Clinical Excellence Guidance on Cancer Services Improving Outcomes in Haematological Cancers; www.nice.org.uk