
**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 chemioterapii
niestandardowej) – leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej
z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu
lecniczego Glivec® (imatynib)**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.

Uzasadnienie stanowiska

Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0381.

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 tygodni¹. W podtypie ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) dochodzi 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 wytwarza onkogenne białko BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej². W klasyfikacji ostrych białaczek limfoblastycznych wg Hoelzera (w modyfikacji Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych) Ph+ ALL zaliczana jest do grupy bardzo wysokiego ryzyka¹.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 tys. ludności¹. Liczbę nowych zachorowań na Ph+ ALL w populacji w wieku 0-18 r.ż. szacuje się na 10-15 rocznie³. W latach 2009 i 2010 w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowa za pomocą imatynibu było leczonych odpowiednio 33 i 39 pacjentów z rozpoznaniem C91 wg ICD-10⁴.

Obecna standardowa terapia

Celem terapii ALL jest wyleczenie lub istotne przedłużenie życia, zwłaszcza u chorych w młodym wieku^{1,5}. Leczenie oparte jest 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 nieuzyskania remisji oraz nawrotu choroby. Intensywność leczenia jest dostosowana do szacowanego ryzyka nawrotu. Leczenie jest ponadto zróżnicowane, w zależności od typu białaczki. Ogólne zasady leczenia indukującego remisję i konsolidującego są podobne w białaczkach wywodzących się z linii B lub T. W grupie szczególnie źle rokującej należy możliwie wcześnie dążyć do wykonania przeszczepienia allogenicznego szpiku¹.

Imatynib jest obecnie w Polsce standardem praktyki klinicznej w leczeniu Ph+ ALL. Inhibitory kinazy tyrozynowej (imatynib, a w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii⁶ - dazatynib) stosowane są w leczeniu konsolidującym, równolegle do chemioterapii (w fazie konsolidującej co najmniej 4 kursy, w tym m.in. wysokie dawki Ara-C, wysokie lub pośrednie dawki MTX, cyklofosfamidu, etopozydu, 6-merkaptopuryny oraz, ewentualnie, L-asparaginazy i glikokortykosteroidów) oraz jako leczenie poremisyjne, do czasu allogenicznego przeszczepienia szpiku¹.

W opiniach ekspertów klinicznych, w przypadku zaprzestania finansowania imatynibu ze środków publicznych, interwencję alternatywną, mogłaby stanowić chemioterapia z transplantacją macierzystych komórek krwiotwórczych (bez inhibitorów kinazy tyrozynowej) lub chemioterapia z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (pod warunkiem powodzenia obecnie prowadzonych badań)³.

Proponowana terapia

Glivec zawiera imatynib (w postaci metanosulfonianu) w kapsułkach twardych lub tabletkach powlekanych⁷. Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej (kod ATC: L01XE01), który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl w komórce in vitro i in vivo. Hamuje on wybiórczo proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich i w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML Ph+ i od pacjentów z Ph+ ALL. W badaniach in vivo, na modelach zwierzęcych, z użyciem Bcr-Abl dodatnich komórek nowotworowych, imatynib samodzielnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe. 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 SCF⁷.

Glivec jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL w skojarzeniu z chemioterapią oraz dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii⁷ (oraz we wskazaniach innych niż ALL, pozostających poza zakresem prezentowanej opinii). Pomimo braku wskazań, produkt jest również stosowany w populacji pediatrycznej z Ph+ ALL⁴.

Stosowanie imatynibu u chorych z Ph+ ALL jest rekomendowane w wytycznych Polskiej Unii Onkologii (2009). Rekomendacje dotyczące finansowania w Ph+ ALL: *Committee to Evaluate Drugs* (Kanada, 2011) – pozytywna; SMC (Szkocja, 2007) – negatywna, z przyczyn formalnych; HAS (Francja, 2007) – pozytywna; PBAC (Australia, 2007) – pozytywna, z ograniczeniami³.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, który jest zgodny z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Do przeglądu włączono 9 badań, w których badano skuteczność imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL (1 RCT – wyniki łączne dla faz indukcji oraz konsolidacji/reindukcji, 5 badań bez randomizacji i 3 opisy przypadków) oraz 5 badań oceniających imatynib w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotem choroby lub po niepowodzeniu terapii innymi lekami (1 badanie bez randomizacji i 4 opisy pojedynczych przypadków)³.

Analiza nie ma charakteru porównawczego (ze względu brak badań porównawczych dla ocenianych wskazań), jakość włączonych badań jest niska, a definicje tych samych punktów końcowych w poszczególnych badaniach – zróżnicowane³.

W populacji chorych z nowo rozpoznaną Ph+ ALL leczenie imatynibem, w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową, związane było z prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej remisji hematologicznej w zakresie od 93% do 100%, niezależnie od fazy leczenia w schemacie jednoczasowym, oraz od 90% w fazie konsolidacji do 95% w fazie indukcji, w schemacie naprzemiennym. Mediany czasu utrzymywania się remisji hematologicznej po terapii indukującej wynosiły: 7,3 miesiąca po fazie reindukcji i konsolidacji; 18,32 miesiąca dla schematu jednoczasowego; 10,6 miesiąca dla schematu naprzemiennego w fazie konsolidacji. Prawdopodobieństwo nawrotu dla schematu jednoczasowego wynosiło: 21,6% - w trakcie badania, 29,4% - po jego zakończeniu. Prawdopodobieństwo nawrotu w fazie indukcji oszacowano na 52,6%; w fazie konsolidacji dla schematu naprzemiennego - na 59,3%. Oszacowane prawdopodobieństwo rocznego przeżycia sięgały 83%. Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia oszacowano na 49% dla schematu jednoczasowego. Mediana czasu przeżycia wynosiła 18,0 do 19,6 miesiąca dla schematu jednoczasowego i 23,2 miesiąca dla schematu naprzemiennego. Mediana czasu przeżycia bez nawrotu dla schematu naprzemiennego wynosiła od 15 do 20,1 miesiąca. Ryzyko zgonu w schemacie naprzemiennym, w okresie 24 miesięcy wyniosło 50%³.

W populacji chorych z Ph+ ALL nawracającą lub oporną na leczenie stosowanie imatynibu w monoterapii związane było z prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej remisji hematologicznej w zakresie od 18% do 30%. Mediana czasu do uzyskania remisji hematologicznej (w okresie obserwacji 24 m-cy) wynosiła 1 miesiąc, a prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się całkowitej remisji hematologicznej (CR) - 6,3%. Średni czas przeżycia pacjentów z CR lub całkowitą remisją szpikową wyniósł 7,1 miesiąca, a średni czas przeżycia pacjentów którzy

nie odpowiedzieli na leczenie - 3,6 miesiąca. U 28% pacjentów stwierdzono negatywny wynik PCR, w odniesieniu do liczby transkryptów BCR-ABL. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji po 6 miesiącach oszacowano na 12 do 23%. Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby w okresie 1 roku równe wynosiło 25,5%. Średni czas do nawrotu choroby wynosił 2,2 miesiąca. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie (w okresie obserwacji min. 24 m-ce) oszacowano na 30%, a prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu - 29,2%³.

Do analizy nie włączono badań, które pozwoliłyby na oszacowanie efektów zdrowotnych interwencji opcjonalnych (chemioterapia wielolekowa bez imatynibu, chemioterapia wielolekowa z innym inhibitorem KT)³.

Według *Prescrire International* (2008) aktualnie nie jest możliwe określenie przewagi klinicznej imatynibu w leczeniu nawracającej lub odpornej Ph+ ALL nad dotychczasowymi wynikami, uzyskanymi w ramach leczenia paliatywnego. W przypadku nowo rozpoznanej Ph+ ALL dysponowano wynikami niezaślepionego badania, w którym odpowiedź hematologiczna po okresie indukcji była wyższa w grupie z imatynibem 96,3% vs 50% grupy z chemioterapią ($p=0,0001$)³.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Glivec, bardzo często występują: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości, zatrzymanie płynów i obrzęki, uczucie zmęczenia oraz zwiększenie masy ciała. Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkadzające wątrobę, w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii. Różnorodne działania niepożądane, które można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”, najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu imatynibu oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych. Opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek. W badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych⁷.

Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane: krwotok z guza/martwica guza, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk mózgu, krwotok do ciała szklстого, zapalenie osierdzia, tamponada serca, zakrzepica/zator, ostra niewydolność oddechowa, śródmiąższowa choroba płuc, niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka, erytrodyzestezia dłoniowo-podeszwowa, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej, rogowacenie liszajowate oraz liszaj płaski⁷.

W badaniach włączonych do przedstawionego przeglądu systematycznego, w czasie stosowania imatynibu jednocześnie z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu Ph+ ALL, najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg CTC były: nudności/wymioty, biegunka, gorączka neutropeniczna, dysfunkcja wątroby oraz sepsa. W leczeniu pacjentów z Ph+ ALL nawracającą, lub oporną na leczenie, spośród działań niepożądanych stopnia 3-4 wg CTC najczęściej występowały neutropenia i trombocytopenia³.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę ekonomiczną, polegającą na zestawieniu kosztów i konsekwencji (bez komparatora). Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami koszt całkowity leczenia imatynibem nowo rozpoznanej Ph+ ALL zawiera się w granicach od ■ tys. PLN (w horyzoncie 70 dniowym z uwzględnieniem działań niepożądanych – 2,2 miesiące) do ■ tys. PLN (w horyzoncie 7,3 miesięcy dla kosztów i efektów, z uwzględnieniem działań niepożądanych). Koszt całkowity leczenia imatynibem w monoterapii Ph+ ALL nawracającej lub odpornej na leczenie został oszacowany na ■ tys. PLN (w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem działań niepożądanych)³.

Wybór techniki analitycznej (zestawienie kosztów i konsekwencji, rezygnacja z oszacowania współczynnika efektywności kosztów) uzasadniono m. in. brakiem badań umożliwiających oszacowanie wielkości względnego efektu zdrowotnego oraz statusem „leku sierociego” w EMA. Analiza w opinii Agencji ma następujące, istotne ograniczenia: koszty leczenia działań niepożądanych analizowano jedynie, jeśli występowały u co najmniej 10% pacjentów, i pominięto koszty leczenia działań niepożądanych 1 i 2 stopnia wg CTC, co spowodowało niedoszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w związku ze stosowaniem imatynibu. Analiza nie jest zgodna z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej w odniesieniu do wymogu dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów w horyzontach przekraczających rok (co jednak w tym przypadku nie zmienia istotnie wniosków z analizy)³.

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie wpływu na system ochrony zdrowia szacowano wpływ zaprzestania finansowania imatynibu na budżet płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że pacjenci obecnie leczeni imatynibem, w scenariuszu „nowym”, otrzymają wyłącznie chemioterapie wielolekową (choroba nowo rozpoznana) lub dazatynib (choroba nawracająca/oporna na leczenie). W wariantcie analizy określonym jako „najbardziej prawdopodobny” oszacowano, że zaprzestanie finansowania imatynibu w leczeniu ALL w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ będzie się wiązało ze wzrostem wydatków o 0,46 mln PLN w roku 2011 oraz ze wzrostem wydatków o 0,50 mln PLN w roku 2012. W wariantach minimalnym i maksymalnym, zróżnicowanych wyłącznie liczebnością populacji docelowej, również prognozowano wzrost wydatków³.

Należy mieć na uwadze, że za prognozowany w przedstawionej analizie wzrost kosztów odpowiada głównie przyjęte przez autorów założenie, że po wprowadzeniu rozpatrywanej zmiany droższy (w ujęciu rocznym) dazatynib byłby zastosowany u wszystkich pacjentów z nawracającą i oporną na leczenie Ph+ ALL (udział tej subpopulacji w całkowitej populacji Ph+ ALL leczonej obecnie imatynibem oszacowano na 70%). Założenie takie jest dyskusyjne, ze względu na fakt finansowania dazatynibu w trybie wnioskowym, w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Ponadto, należało uwzględnić, że u części chorych wystąpi nadwrażliwość/progresja po zastosowaniu dazatynibu (należało zatem uwzględnić możliwość chemioterapii bez inhibitorów KT, co obniżyłoby szacowany koszt wprowadzenia scenariusza „nowego”). W pozostałym zakresie metodykę przeprowadzonych oszacowań oceniono jako prawidłową; przyjęta liczebność populacji docelowej jest zgodna z danymi posiadanymi przez NFZ³.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Hołowiecki J. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne (2009) [w] Krzakowski M. [red.] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Warszawa: Via Medica 2009.
2. Europejska Sieć Białaczkowa (*European LeukemiaNet*). Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. 2006.
3. „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0381.
4. Dane pozyskane od Narodowego Funduszu Zdrowia
5. Hołowiecki J. Ostre białaczki szpikowe (2009) [w] Krzakowski M. [red.] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Warszawa: Via Medica 2009.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel®
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec®