



---

**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)**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.

**Uzasadnienie stanowiska**

Rada uznała, że przedstawione dane, dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu zespołów mielodysplastycznych /mieloproliferacyjnych, uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Glivec® (Imatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0382.

**Problem zdrowotny**

Klasyfikacja WHO z 2008 roku dotycząca nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego, do grupy nowotworów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych (MDS/MPD) zalicza: przewlekłą białaczkę mielomonocytową (CMML), atypową przewlekłą białaczkę szpikową (aCML), młodzieńczą



białaczkę mielomonocytową (JMML) oraz inne, trudne do sklasyfikowania zaburzenia z tej grupy, w tym niedokrwistość oporną na leczenie, z pierścieniowymi syderoblastami i ze znaczną trombocytozą. W przeprowadzonej ocenie uwzględniono wyłącznie CMML i aCML<sup>1</sup>.

Przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML) jest to klonalna choroba układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytózą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Philadelphia (Ph-) i zmutowanego genu BCR-ABL, a także blastozą 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 rearanacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFRB)<sup>1</sup>.

Atypowa postać przewlekłej białaczki szpikowej (aCML) jest 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 w aCML jest złe. W pojedynczych przypadkach dochodzi do przemiany w ostrą białaczkę szpikową. Średni czas przeżycia przy zastosowaniu chemioterapii standardowej to 24 miesiące<sup>1</sup>.

### **Obecna standardowa terapia**

W przypadku CMML jedyną interwencją pozwalającą na wyleczenie chorego jest przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (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). Dostępnymi opcjami leczenia chemioterapeutykami są: monoterapia topotekaniem (inhibitor topoizomerazy I), zastosowanie hydroksykarbamidu, nukleozyd 5-azacytydyny (inhibitor metyltransferazy DNA), przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego i terapia celowana imatynibem. Terapia ta może być efektywna u pacjentów z CMML, związanym z rearanacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor* - PDGFR)<sup>1</sup>.

Nie istnieje postępowanie typowe dla 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<sup>1</sup>.

### **Proponowana terapia**

Glivec® jest preparatem imatynibu (w postaci metanosulfonianu) w kapsułkach twardych lub tabletkach powlekanych<sup>2</sup>.

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej (kod ATC: L01XE01), który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl *in vitro*, w komórce i *in vivo*. Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (PDGF), PDGFR i czynnika komórek pnia (ang. *Stem Cell Factor* - SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe, aktywowane przez

PDGF i SCF. 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. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek, zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl<sup>2</sup>.

Glivec® jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. *myelodysplastic/myeloproliferate* – MDS/MPD), związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)<sup>2</sup> oraz we wskazaniach innych niż MDS/MPD, pozostających poza zakresem prezentowanej opinii.

Polska Unia Onkologii (2009) i NCCN (USA, 2001) wskazują na pacjentów MDS/MPD i rearanżacją PDGFB jako grupę odnoszącą korzyści z leczenia imatynibem.

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, do którego włączono 6 badań, w tym jedno badanie jednoramienne, z którego wyselekcjonowano wyniki dla 7 pacjentów z zespołami mieloproliferacyjnymi (w tym 4 z rearanżacją PDGFR), oraz 5 opisów pojedynczych przypadków klinicznych.

U wszystkich pacjentów z rearanżacją PDGFR stwierdzono całkowitą remisję lub częściową odpowiedź na leczenie. Całkowitą remisję wykazano u 3 spośród 7 pacjentów (wszyscy z rearanżacją PDGFR), 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. U wszystkich pojedynczych pacjentów stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na terapię imatynibem, a parametry morfologiczne uległy poprawie.

Analiza nie ma charakteru porównawczego, ponieważ nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym porównano by imatynib do przyjętego komparatora (hydroksykarbamidu). Dostępne badania charakteryzują się bardzo niską jakością, należy jednak zauważyć, że problem zdrowotny dotyczy wyjątkowo małej populacji pacjentów, a opisani pacjenci odnosili korzyść kliniczną, jeżeli były podstawy podania imatynibu w ramach leczenia celowanego. Do analizy nie włączono badań, które pozwoliłyby na oszacowanie efektów zdrowotnych opcjonalnych interwencji<sup>1</sup>.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Glivec®, po jego podaniu bardzo często występują: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, zmiany dotyczące skóry i tkanki podskórnej, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry, wypryski, wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości, z obrzękami z powodu zatrzymania płynów, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała. Różnorodne działania niepożądane, które można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”, najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu produktu leczniczego Glivec® 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 niepożądanych<sup>2</sup>.

Po wprowadzeniu preparatu Glivec® do obrotu, obserwowano następujące działania niepożądane: krwotok z guza/martwica guza, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk mózgu, krwotok do ciała szklanego, zapalenie osierdzia, tamponadę serca, zakrzepicę/zator, ostrą niewydolność oddechową, śródmiąższową chorobę płuc, niedrożność jelita, perforację w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka, erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową, martwicę toksyczno-rozpływną naskórka, jałową martwicę głowy kości udowej/martwicę głowy kości udowej, rogowacenie liszajowate i liszaj płaski<sup>2</sup>.

Badania włączone do przedłożonego przeglądu systematycznego dostarczyły ograniczonych danych na temat profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu MDS/MPD. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty oraz biegunka, zaburzenia ogólnoustrojowe, skórne, mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej<sup>1</sup>.

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy kosztów-efektywności, uzasadniając to faktem, że MDS/MPD jest chorobą ultra rzadką, a produkt leczniczy Glivec® (imatynib) otrzymał status leku sierocego w tym wskazaniu<sup>1</sup>.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia, przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, szacowano wpływ zaprzestania finansowania imatynibu na budżet płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że pacjenci obecnie kwalifikujący się do leczenia imatynibem zostaną poddani leczeniu hydroksykarbamidem, a liczba rocznych terapii imatynibem wyniosłaby 22-26 rocznie. W przypadku kontynuacji finansowania imatynibu w leczeniu MDS/MPD związanych z rearanżacją genu PDGFR na dotychczasowych zasadach (w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych) płatnik publiczny będzie ponosił wyższe koszty niż w przypadku zaprzestania finansowania tego świadczenia. Koszt inkrementalny w wariancie prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym) wyniesie 2,57 mln zł (2,14 mln zł; 3,00 mln zł) w 2011 r. oraz odpowiednio 2,79 mln zł (2,14 mln zł; 2,43 mln zł) w 2012 roku<sup>1</sup>.

Metodykę analizy uznano za zgodną z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej<sup>1</sup>.

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

### **Piśmiennictwo:**

1. „Glivec® (imatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011”. Raport Nr: AOTM-OT-0382
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec®