

**Rekomendacja nr 89/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 29 października 2012 r.**  
**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**  
**Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl.,**  
**kod EAN 5909990010349,**  
**w ramach programu lekowego:**  
**"Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego**  
**(GIST) ICD-1- C 15, C 16, C17, C 18, C 20, C 48"**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349, w ramach proponowanego programu lekowego:

"Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-1- C 15, C 16, C17, C 18, C 20, C 48".

Jednocześnie **Prezes Agencji**, mając na uwadze, iż największą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby, **uważa za zasadne** finansowanie ze środków publicznych preparatu Glivec® w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10- C 15, C 16, C17, C 18, C 20, C 48" poszerzonego o populację pacjentów po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST z wysokim ryzykiem nawrotu.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna **powinna zostać objęta refundacją** w ramach istniejącego programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10- C 15, C 16, C17, C 18, C 20, C 48" poszerzonego o populację pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Jednocześnie w ślad za Stanowiskiem Rady **Prezes Agencji** uważa, że kryterium zastosowania wnioskowanej terapii GIST powinno obejmować potwierdzenie obecności mutacji genu KIT lub/i PDGFRA, aby wyłączyć z leczenia uzupełniającego przypadki GIST o genotypie o niskiej wrażliwości na leczenie imatynibem.

Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo) oraz SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) wskazują na skuteczność kliniczną imatynibu w postępowaniu pooperacyjnym w przypadku GIST o dużym ryzyku nawrotu.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych oraz wytycznymi postępowania klinicznego preparat Glivec powinien być stosowany we wnioskowanym wskazaniu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, zwłaszcza w świetle aktualnego braku alternatywnej opcji aktywnego leczenia.

## Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego

Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349, w obrębie grupy limitowej 1064.0, Imatynib, w ramach programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10- C 15, C 16, C17, C 18, C 20, C 48".

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto dla: Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349 wynosi [REDACTED]

## Problem zdrowotny

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors* – GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit). Objawy kliniczne GIST są niecharakterystyczne; przejawiają się: bólami brzucha, objawami podniekroźności lub przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego, może być wyczuwalny guz w jamie brzusznej, czasami objawy "ostrego brzucha". Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Niektóre kobiety chore na GIST jelita cienkiego bywają operowane na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego (tzw. "maska" GIST w miednicy).

Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja w genach KIT lub PDGFRA kodujących błonowe receptory lub receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor receptor A*, PDGFRA). Nadekspresja wymienionych receptorów, będąca następstwem mutacji, jest wysoce swoista dla GIST, zaś nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium diagnostyczne mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, jednakże 75% chorych w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (średni wiek 55-65 lat). Dane epidemiologiczne na temat GIST są nieliczne. Liczba zachorowań na GIST w Szwecji wynosi około 15-16 przypadków/milion/rok, w Holandii 12,7/milion/rok. Na tej podstawie można szacować, iż dla Polski oznaczałoby to ponad 600 nowych zachorowań rocznie. Na podstawie badania EORTC można oszacować, iż w Polsce można się spodziewać 150-190 nowych zachorowań na nieresekcyjny lub rozsiały GIST rocznie.

Z danych Rejestru Klinicznego GIST wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego.

Obecność zmutowanego genu KIT lub PDGFRA w GIST jest istotna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie imatynibem. Mimo że imatynib skutecznie hamuje również prawidłowe geny KIT i PDGFRA, to chorzy na GIST, u których nie występują mutacje KIT i PDGFRA, rzadziej odpowiadają na leczenie imatynibem. Odpowiedź na imatynib zależy również od miejsca występowania mutacji. Osoby z mutacjami w eksonie 11 KIT odpowiadają na leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę, a czas wolny do progresji choroby jest najdłuższy, podczas gdy chorzy z mutacją w eksonie 9 KIT wymagają dawki 800 mg/ dobę, gdyż w ich przypadku odpowiedź na leczenie dawką dobową równą 400 mg jest gorsza. Wydaje się, że różnice w odpowiedzi na dawkę imatynibu są wynikiem zmian w konformacji receptora spowodowanym mutacją w eksonie 11. i eksonie 9. Jest to jak dotąd jedyny znany typ nowotworu, w przypadku którego wykazano zależność między lokalizacją mutacji a sposobem leczenia.

Najskuteczniejszym sposobem postępowania w GIST jest leczenie operacyjne polegające na doszczętnym wycięciu zmiany, wykonaniu otwartej resekcji żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub wycięciu guza śród- i zaotrzewnowego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku GIST żołądka najczęściej wykonuje się miejscowe wycięcie nowotworu z fragmentem

ściany żołądka (wycięcie klinowe), rzadziej - częściową resekcją żołądka lub gastrektomię. W przypadku GIST jelita cienkiego bądź grubego, wykonuje się odpowiednio: resekcję odcinkową jelita cienkiego, hemikolektomię lub resekcję odcinkową poprzeczną.

Nawroty GIST po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie występują przerzuty w wątrobie (54%), izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnym (29%). Rozsiew śródtrzewny bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30% chorych. Izolowana wznowa miejscowa należy do rzadkości (15%), co wynika ze skuteczności standardowo stosowanych technik chirurgicznych w operowaniu GIST.

W leczeniu uzupełniającym GIST zarejestrowany jest imatynib. Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby (>5 mitoz/50 HPF lub wielkość guza >5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w odcinkach przewodu pokarmowego innych niż żołądek, pęknięcie guza podczas operacji) oraz po resekcji R1. Kwestia dyskusyjną jest leczenie uzupełniające imatynibem w GIST o genotypach bez mutacji lub o małej wrażliwości na imatynib (PDGFR- $\alpha$ D842V).

### Opis wnioskowanego świadczenia

Imatynib (grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej, kod ATC: L 01 XE 01), substancja czynna preparatu leczniczego Glivec, jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Pierwsze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Glivec wydano 7 listopada 2001 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 listopada 2006r.). W dniu 29 kwietnia 2009 r. rozszerzono zarejestrowane wskazania o wnioskowane wskazanie tj. leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Imatynib posiada status leku sierocznego.

Wnioskowane wskazania refundacyjne obejmują dla preparatu Glivec®, tabletki powlekane 100 mg i 400 mg opakowanie 30 tabl. i 90 tabl.: leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem  $\geq 50\%$  nawrotu po radykalnym zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST);

Glivec®, tabletki powlekane 400 mg opakowanie 90 tabl.: leczenie dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors* - GIST).

Zgodnie z przedłożonym programem, istotnym kryterium włączenia leczenia adjuwantowego jest obecność wysokiego ryzyka -  $\geq 50\%$  nawrotu określonego według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia nowotworu z dodatnią ekspresją genu KIT (CD117- dodatniego GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy); czas od operacji pierwotnego GIST, a wdrożeniem leczenia uzupełniającego nie powinien przekroczyć 4 miesięcy.

### Alternatywna technologia medyczna

Polskie oraz światowe wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla porównania z imatynibem stosowanym w analizowanym wskazaniu będzie placebo lub obserwacja (brak leczenia adjuwantowego).

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej stosowania imatynibu w terapii adjuwantowej po resekcji nowotworu GIST u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Ocenę

skuteczności klinicznej oparto na 2 randomizowanych badaniach klinicznych: ACOSOG Z9001 porównujące terapię adjuwantową z zastosowaniem imatynibu (IMA) przez 12 miesięcy z placebo oraz badanie SSG XVIII AIG porównujące leczenie adjuwantowe IMA przez 36 miesięcy z terapią IMA przez 12 miesięcy u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH<sup>1</sup> (subpopulacja chorych w programie lekowym). Do analizy wnioskodawcy włączono również badania o niższej wiarygodności, których wyniki potwierdziły wnioskowanie oparte na randomizowanych badaniach klinicznych.

W analizie klinicznej wykazano, że imatynib stosowany przez 12 miesięcy w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), zmniejsza ryzyko nawrotu choroby w czasie 5 lat obserwacji, ale nie wpływa na przeżycie całkowite chorych (OS) z wysokim ryzykiem nawrotu. Na podstawie badania SSG XVIII AIG wykazano, że IMA stosowany w terapii adjuwantowej przez 36 miesięcy względem IMA stosowanego przez 12 miesięcy istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w czasie 60 miesięcy oraz w czasie od 12 do 24 miesięcy i od 24 do 36 miesięcy u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w RFS pomiędzy terapią IMA stosowaną przez 36 miesięcy a terapią IMA stosowaną przez 12 miesięcy w okresie obserwacji równym 12 i 36 miesięcy. Na podstawie wyników badania SSG XVIII AIG stwierdzono również, że terapia IMA przez 36 miesięcy względem leczenia przez 12 miesięcy istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z mutacją KIT w eksonie 11, natomiast nie wpływa na wyniki RFS u chorych z innymi mutacjami. Stwierdzono również, że terapia IMA przez 36 miesięcy zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz przeżycia całkowitego bez GIST w czasie 60 miesięcy obserwacji względem chorych leczonych IMA przez 12 miesięcy.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie przedstawił wyników wiarygodnych badań dokumentujących skuteczność praktyczną ocenianej terapii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku Glivec znajduje się informacja, iż w badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły objawy niepożądane w stopniu 3 lub 4 według CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*): krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą zakończyć się zgonem.

Do najczęściej zgłaszanych ( $\geq 10\%$ ) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych.

W analizie wnioskodawcy porównano bezpieczeństwo stosowania IMA z placebo na podstawie badania randomizowanego ACOSOG Z9001. Wykazano, że IMA stosowany przez 12 miesięcy terapii był ogólnie dobrze tolerowany. U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP, leczonych IMA zaobserwowano istotnie większe w odniesieniu do grupy placebo ryzyko występowania ogółem: biegunki, nudności, obrzęku około-oczdolowego, wymiotów, obrzęku obwodowego, skurczu mięśni, neutropenii, hiperkaliemii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, utrudnionego przełykania i bólu gardłowo-krtaniowego w okresie obserwacji równym medianie 19,7 miesiąca. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych w stopniu powyżej 3. Z kolei porównanie terapii IMA i placebo u chorych z nieokreślonym ryzykiem nawrotu

<sup>1</sup> *National Institutes of Health Consensus Criteria* – klasyfikacja ryzyka nawrotu

wskazało, że terapia ta powoduje częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4., neutropenii, zmęczenia, zapalenia skóry, nudności, wymiotów, biegunki, podniesionego poziomu ALT i AST oraz kreatyniny, obrzęków, hipokaliemii, omdleń, obrzęków około-oczodołowych, anemii, złuszczonej się wysypki, jadłowstrętu, zwiększonej masy ciała, skurczu mięśni, leukopenii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, zaburzeń percepcji smakowej, hipokalcemii, zapaleń błony śluzowej jamy ustnej, oraz działań niepożądanych wymagających przerwania terapii.

Na podstawie randomizowanego badania SSG XVIII AIG stwierdzono, że w grupie chorych stosujących IMA przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy, istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4., obrzęk około-oczodołowy, podniesiony poziom kreatyniny, podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej, biegunka, leukopenia, skurcze mięśni.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowana IMA. *European Medicines Agency* (EMA) w swoim raporcie zamieściła informacje na temat bezpieczeństwa uzyskane na podstawie wyników badań klinicznych opisanych powyżej.

*Food and Drug Administration* (FDA) w dokumentach FDA 2008, 2011 (opracowane na podstawie danych producenta oraz badań klinicznych) zwraca uwagę na przypadki wystąpienia obrzęków, ciężkiej retencji płynów, anemii, trombocytopenii, neutropenii, ciężkiej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzenia czynności lewej komory serca, dysfunkcji i ciężkich uszkodzeń wątroby, krwawień w 3. i 4. stopniu nasilenia, perforacji przewodu pokarmowego (w tym przypadków śmiertelnych), wstrząsu kardiogenego, reakcji skórnych, m. in. rumienia wielopostaciowego oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niedoczynności tarczycy, toksyczności szczególnie w obszarze wątroby, nerek i serca oraz wystąpienia immunosupresji, szkodliwego wpływu na rozwój płodu, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży oraz zespół rozpadu guza.

*Health Canada*, zgodnie z informacjami dostarczonymi przez podmiot odpowiedzialny zamieściło ostrzeżenia dotyczące stosowani leku Glivec. Podczas terapii IMA obserwowano przypadki ciężkiej zastoinowej niewydolności serca oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Podczas leczenia IMA może wystąpić rabdomioliza, ciężkie krwotoki, retencja płynów, zaburzenia funkcji wątroby i perforacja przewodu pokarmowego (w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu). Pacjenci z chorobami serca lub czynnikami ryzyka leczeni IMA powinni podlegać szczegółowemu monitorowaniu terapii.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Przychylając się do Stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, że kryterium zastosowania wnioskowanej terapii GIST powinno obejmować potwierdzenie obecności mutacji KIT lub/i PDGFRA, aby wyłączyć z leczenia uzupełniającego przypadki GIST o genotypie o niskiej wrażliwości na leczenie imatynibem.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania imatynibu (IMA) w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

[Redacted text block]

Wskazane przez wnioskodawcę (w uzupełnieniu względem wymagań minimalnych) progowe ceny zbytu imatynibu, po wprowadzeniu do modelu (i uwzględnieniu podatku VAT) nie odpowiadały wartościom ICUR równym przyjętemu w Polsce progowi opłacalności (99 543 zł).

[Redacted text block]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.), dalej: ustawy o refundacji**

W analizie wnioskodawcy zamieszczono wyniki randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość ocenianej interwencji względem placebo lub obserwacji chorych. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, w Polsce u chorych standardowo stosuje się aktualnie tylko obserwację bez podawania skutecznego leczenia przyczynowego.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec, stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji GIST.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

### Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz finansowe odnoszą się pozytywnie do stosowania oraz finansowania ze środków publicznych imatynibu w terapii adjuwantowej GIST u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu.

W przypadku rekomendacji klinicznych rozbieżności dotyczą czasu terapii oraz grupy chorych, u których należy stosować leczenie. Najnowsze rekomendacje wydane w 2012 r. (NCCN, *European*





*Expert Panel*, ESMO 2012) zalecają terapię IMA w dawce 400 mg przez okres 3 lat, z kolei pozostałe rekomendacje zalecają leczenie przez co najmniej 12 miesięcy.

Większość organizacji rekomenduje stosowanie IMA u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, podczas gdy niektóre z nich dopuszczają również możliwość terapii adjuwantowej wśród chorych o pośrednim ryzyku nawrotu. Rekomendacja *Prescrire 2010* nie zaleca stosowania terapii adjuwantowej ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tego leczenia oraz częste działania niepożądane związane z terapią imatynibem.

*European Society for Medical Oncology*, ESMO 2012 zaleca stosowanie IMA u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, po makroskopowo radykalnej resekcji przez 3 lata, z wykluczeniem mutacji PDGFRA D842V (w przypadku KIT w eksonie 9 zaleca się dawkę 800 mg, a w przypadku obecności wild-type nie ma wystarczających dowodów pozwalających stwierdzić czy należy stosować leczenie IMA). W przypadku pośredniego ryzyka nawrotu można rozważyć możliwość terapii adjuwantowej IMA.

European Expert Panel 2012 zaleca stosowanie IMA u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu przez 3 lata, z wykluczeniem mutacji PDGFRA D842V. U chorych o pośrednim ryzyku brak jest wystarczających danych uzasadniających rekomendację dotyczącą terapii adjuwantowej. W przypadku braku mutacji można rozważyć leczenie IMA.

W opinii Polskiej Unii Onkologii, PUO 2011, wartość uzupełniającego leczenia nadal jest przedmiotem kontrowersji. Zaleca się stosowanie terapii u chorych o znacznym ryzyku przez minimum rok (szczególne korzyści uzyskano w przypadku: indeks mitotyczny 5/50 HPF i/lub wielkość guza >5 cm, lokalizacja guza w innych częściach niż żołądek, resekcja potwierdzona mikroskopowo.

Trzy spośród pięciu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych zalecają finansowanie IMA w terapii adjuwantowej po całkowitej resekcji GIST. NICE 2010 oraz *All Wales Medicines Strategy Group*, AWMSG 2011 nie rekomendują finansowania wnioskowanej terapii ze względu na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności oraz niepewne oszacowanie kosztów efektywności.

*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, PBAC 2011, zaleca finansowanie IMA. Na podstawie dostępnych badań klinicznych oraz przeprowadzonej analizy efektywności kosztowej, terapia adjuwantowa IMA w dawce 400 mg rekomendowana jest po całkowitej resekcji pierwotnego guza GIST u chorych o wysokim ryzyku nawrotu.

*Haute Autorité de Santé*, HAS 2009 zaleca finansowanie IMA. Na podstawie dostępnych badań klinicznych terapia adjuwantowa imatynibem rekomendowana jest po całkowitej resekcji pierwotnego guza z KIT (CD117)-dodatnim GIST u chorych o wysokim ryzyku nawrotu.



#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 89/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349 w ramach programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-1- C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48", została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-351/LP/12) z art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja

2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Glivec (imatynib) (EAN 5909990010349) w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).
2. AOTM-OT-4351-20/2012 Wniosek o objęcie refundacją leków
  - 1) Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabletek, kod EAN 5909990001057;
  - 2) Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 400 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909990001071;
  - 3) Glivec, imatynib, tabletki powlekane, 400 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990010349;w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.