



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 99/2012 z dnia 29 października 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania  
leku Glivec (imatynib) (EAN 5909990001057)  
w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska  
przewodu pokarmowego (GIST).

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”.*

*Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczania mutacji KIT/ PDGFRA.*

*Instrument dzielenia ryzyka nie został zaproponowany.*

*W kryteriach wyłączenia z programu, w punkcie:*

*zapis mówiący, że*

*należy usunąć*

#### Uzasadnienie

*Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną imatynibu ocenianą w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne: ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo), badanie SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) oraz opinie ekspertów klinicznych i uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości akceptuje proponowane leczenie uzupełniające, które jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu w zaleceniach amerykańskich i europejskich. Aktualnie brak jest alternatywnej opcji aktywnego leczenia.*

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu



pokarmowego (GIST). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego, następujących dawek i opakowań:

- Glivec (imatynib), tabl. powl., 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057,
- Glivec (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071,
- Glivec (imatynib), tabl. powl., 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Glivec (imatynib); tabletki powlekane; 100 mg, 60 tabl., kod EAN 5909990001057.

Wnioskowaną grupą limitową jest grupa 1064.0, Imatynib.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozrusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit).

Objawy kliniczne GIST są niecharakterystyczne: bóle brzucha, objawy podniedożności lub przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz w jamie brzusznej, czasami objawy "ostrego brzucha". Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Nawroty GIST po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie występują przerzuty w wątrobie (54%), izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym (29%).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale właściwie wszystkie GIST wiążą się z ryzykiem nawrotu i u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub śródtrzewnowych. Imatynib zarejestrowano w leczeniu uzupełniającym.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Glivec (imatynib); tabletki powlekane; 100 mg, 60 tabl. podawane doustnie (grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej, kod ATC: L 01 XE 01), zawiera substancję czynną imatynib, będący małą cząsteczką inhibitora 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.

Wnioskowane wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia adiuwantowego dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem ( $\geq 50\%$ ) nawrotu po radykalnym zabiegu usunięcia Kit(CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego.

Ponadto, produkt leczniczy Glivec wskazany jest w leczeniu:

- dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit(CD 117)-dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego
- 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
- dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit(CD 117)-dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego,
- 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.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych nie są stosowane ani refundowane żadne lekowe technologie medyczne. Pacjenci podlegają obserwacji w połączeniu z monitorowaniem przebiegu choroby.

### **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania imatynibu w terapii adiuwantowej po resekcji nowotworu GIST u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Ocenę skuteczności klinicznej oparto na 2 badaniach RCT: ACOSOG Z9001 porównujących terapię adiuwantową IMA (imatynib) przez 12 miesięcy z placebo oraz badaniu SSG XVIII AIG porównującym leczenie adiuwantowe IMA przez 36 miesięcy z terapią IMA przez 12 miesięcy. Do analizy wnioskodawcy włączono również badania o niższej wiarygodności, których wyniki potwierdziły wnioskowanie oparte na randomizowanych badaniach klinicznych.

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego IMA w terapii adiuwantowej może być stosowany przez okres 36 miesięcy. Nie odnaleziono jednak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność tej terapii w proponowanym okresie leczenia względem placebo lub obserwacji chorych. Pozostałe badania kliniczne przedstawione w analizie wnioskodawcy dotyczyły porównania terapii IMA przez 36 miesięcy względem terapii IMA przez 12 miesięcy, u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali NIH (inna subpopulacja chorych niż w programie lekowym - badanie randomizowane SSG XVIII AIG) lub były niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, przeprowadzone wśród populacji azjatyckiej).

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, przy czym nie wpływa na przeżycie całkowite chorych (OS) z wysokim ryzykiem nawrotu. Na podstawie badania SSG XVIII AIG wykazano, że IMA stosowany w terapii adiuwantowej 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 w okresie obserwacji równym 12 i 36 miesięcy po zaprzestaniu terapii. 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**

Nie analizowano badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

## Bezpieczeństwo stosowania

U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w skali AJCC-NCCN-AFIP (uzgodniona klasyfikacja oceny ryzyka nawrotu choroby), leczonych IMA (imatynib) przez 12 miesięcy zaobserwowano istotnie większe w odniesieniu do grupy placebo ryzyko występowania ogółem: biegunki, nudności, obrzęku okołoooczdowego, wymiotów, obrzęku obwodowego, skurczu mięśni, neutropenii, hiperkaliemii, nasilonego łzawienia, obrzęku twarzy, utrudnionego przełykania i bólu gardłowo-krtaniowego w okresie obserwacji o 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 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 okołoooczdowych, 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 okołoooczdowy, podniesiony poziom kreatyniny, podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej, biegunka, leukopenia, skurcze mięśni.

### Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

FDA zwraca uwagę na możliwe przypadki obrzęków, ciężkiej retencji płynów, anemii, trombocytopenii, neutropenii, ciężkiej, zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzeń 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 zespołu rozpadu guza.

Dodatkowo, na podstawie informacji od podmiotu odpowiedzialnego w raporcie *Health Canada* przedstawiono następujące ostrzeżenia dotyczące możliwych objawów niepożądanych podczas stosowania leku Glivec: zastoinowa niewydolność serca oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, rabdomioliza, ciężkie krwotoki, retencja płynów, zaburzenia funkcji wątroby i perforacja przewodu pokarmowego (w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu).

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla porównania IMA stosowanego w terapii adiuwantowej przez 3 lata względem nieleczenia, jak też dla IMA stosowanego przez 1 rok względem nieleczenia, w populacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu całkowitej resekcji nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Zastosowano analizę kosztów-użyteczności oraz dodatkowo kosztów-efektywności. Wyniki analizy zaprezentowano w dożywotnym horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent).



**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją imatynibu w terapii adiuwantowej, stosowanej u chorych na GIST



[Redacted text block]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe odnoszą się pozytywnie do stosowania oraz finansowania ze środków publicznych imatynibu w terapii adiuwantowej u chorych o wysokim ryzyku nawrotu. Rozbieżności pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami dotyczą czasu terapii oraz grupy chorych, u których należy stosować leczenie adiuwantowe (dotyczy pośredniego lub wysokiego ryzyka nawrotu).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

### Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr: AOTM-OT-4351-20/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leków: *Glivec, imatynib, tabletki powlekane 100 mg, 60 tabl., kod EAN 59099900081057; Glivec, imatynib, tabletki powlekane 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071; Glivec, imatynib, tabletki powlekane 400 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990010349; w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD – 10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)* Warszawa, 18 października 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.