



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Imatynib we wskazaniu ICD-10 C41.4:  
pierwotne nowotwory złośliwe kości miednicy, kości  
krzyżowej i guzicznej  
- program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii  
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-13/2014

Warszawa, 28 maja 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: KRKA-Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem KRKA-Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** KRKA-Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Zastosowane skróty:**

**AE** – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ATC** - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

**BSC** – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku

**EMA** – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

**ESMO** – European Society For Medical Oncology

**FDA** - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n/d** – nie dotyczy

**NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**RP** – Rada Przejrzystości

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WHO** – ang. *World Health Organization*

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 1.       | Podstawowe informacje o zleceniu .....  | 6  |
| 2.       | Problem decyzyjny .....   | 9  |
| 2.1.     | Problem zdrowotny.....  | 9  |
| 2.1.1.   | Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....  | 11 |
| 2.2.     | Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....  | 12 |
| 2.2.1.   | Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....  | 12 |
| 2.2.2.   | Opis świadczeń alternatywnych .....   | 12 |
| 2.2.3.   | Liczebność populacji wnioskowanej.....  | 12 |
| 2.3.     | Interwencje oceniane i komparatory .....  | 12 |
| 2.3.1.   | Interwencje .....   | 12 |
| 2.3.1.1. | Zagadnienia rejestracyjne.....  | 12 |
| 2.3.1.2. | Wskazania zarejestrowane .....  | 13 |
| 2.3.1.3. | Wskazania, których dotyczy ocena.....   | 13 |
| 2.3.1.4. | Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....                            | 13 |
| 2.3.1.5. | Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....                       | 14 |
| 2.3.2.   | Komparatory .....   | 16 |
| 2.3.2.1. | Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną..... | 16 |
| 3.       | Opinie ekspertów.....   | 17 |
| 4.       | Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....   | 19 |
| 4.1.     | Rekomendacje kliniczne .....  | 19 |
| 4.2.     | Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....   | 20 |
| 4.3.     | Podsumowanie rekomendacji .....   | 20 |
| 5.       | Finansowanie ze środków publicznych .....   | 21 |
| 5.1.     | Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....                    | 21 |
| 5.2.     | Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....   | 22 |
| 5.3.     | Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....                  | 22 |
| 6.       | Wskazanie dowodów naukowych.....  | 23 |
| 6.1.     | Analiza kliniczna.....  | 23 |
| 6.1.1.   | Metodologia analizy klinicznej.....   | 23 |
| 6.1.2.   | Wyniki analizy klinicznej .....   | 23 |
| 6.1.2.1. | Opracowania wtórne .....  | 23 |
| 6.1.2.2. | Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....                                   | 23 |
| 6.1.2.3. | Bezpieczeństwo .....  | 27 |
| 6.1.2.4. | Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....   | 27 |
| 6.2.     | Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....                           | 28 |
| 6.3.     | Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....   | 28 |
| 7.       | Podsumowanie .....  | 29 |
| 7.1.     | Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....   | 29 |

---

|  |    |
|--|----|
| 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu ..... | 29 |
| 8. Bibliografia .....                              | 32 |
| 9. Załączniki.....                                 | 33 |
| 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....       | 33 |
| 9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań.....    | 34 |

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

14.04.2014; MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Imatynib we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C41.4, [tj. nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne (za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych): kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna].

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Imatynib

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

C41.4 wg ICD-10, [tj. nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne (za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych): kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna].

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii (na podstawie obwieszczenia Prezesa URPL z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP):

|  |  |
|--|--|
| Accord Healthcare Ltd. (Imatinib Accord)                   | Krka, d.d., Novo mesto (Meaxin)  |
| Actavis Group PTC ehf. (Imatinib Actavis)                  | medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (Imatinib medac) |
| Adamed Sp. z o.o. (Nibix)                                  | NOBILUS Ent dr inż. Tomasz Koźluk (Leuzek)                             |
| Alvogen IPCo S.a.r.l. (Imakrebin)                          | Novartis Europharm Ltd. (Glivec)                                       |
| Biofarm Sp. z o.o. (Imatenil)                              | Polfa SA (Imatinib Polfa)  |
| CELON PHARMA Sp. z o.o. (Kinacel)                          | Teva Pharma B.V. (Imatinib Teva)                                       |
| Generics [UK] Ltd. (Imatinib Generics)                     | Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA (Leutipol)                         |
| Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. (Imatinib Glenmark, Telux) | Zentiva, k.s. (Imatinib Zentiva)                                       |
| Helm AG (Imavec)   |  |

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

Nie dotyczy – zgodnie z opinią eksperta i odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi nie ma możliwości wskazania komparatorów (patrz 2.2.2 *Opis świadczeń alternatywnych*).



## 2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: **imatynib we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C41.4**, [tj. nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne (za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych) – kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna].

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

### Dodatkowe informacje:

Pismo z dnia 11.04.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **31 maja 2014 r.**

Źródło: korespondencja

### 2.1. Problem zdrowotny

#### **ICD-10**

C41.4, tj. nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne (za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych): kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna.

#### **Definicja, epidemiologia i etiologia**

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko – stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych.

Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe. Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje kostniakomięsak – w Polsce rozpoznawany rocznie u około 60-100 osób (2–3 na 1 000 000) i częstszy u mężczyzn (1,4 wobec 1) oraz osób młodych (około 80% zachorowań w 2. i 3. dekadzie i około 20% zachorowań na przełomie 6. i 7. dekady życia). Drugim pod względem częstości występowania wśród wrzecionowatokomórkowych mięsaków kości u osób dorosłych jest chrząstniakomięsak, a inne (np. włókniakomięsak lub mięsak włóknisto-histiocytny) są znacznie rzadsze. Mięsaki drobnokomórkowe (np. mięsak Ewinga lub chrząstniakomięsak mezenchymalny) zajmują 3. miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości u dorosłych. Natomiast w 1. i 2. dekadzie życia mięsak Ewinga jest 2. – po kostniakomięsaku – pod względem częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 – około 40–60 zachorowań rocznie) pierwotnym nowotworem złośliwym kości (u około połowy chorych między 10. a 20. rż., dzieci poniżej 5. rż. rzadko, chłopcy częściej).

Niewielka część mięsaków wrzecionowatokomórkowych występuje na podłożu chorób predysponujących (np. choroba Pageta lub wrodzony siatkówczak – kostniakomięsak, mnogie wyrośla chrząstno-kostne – chrząstniakomięsak) lub może być indukowanych wcześniejszym napromienianiem. Mięsaki drobnokomórkowe kości nie rozwijają się wtórnie wobec innych stanów oraz nie występują w zespołach nowotworów uwarunkowanych rodzinnie lub dziedzicznych.

Źródło: PUO 2013

#### **Obraz kliniczny**

Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek – większość chrząstniakomięsaków). Na późniejszych etapach choroby mogą występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny – objawy są wiązane przez część chorych z urazem (w rzeczywistości uraz jedynie zwraca uwagę na chore miejsce, ale nie wywołuje nowotworu). W około 40% mięsaków drobnokomórkowych występuje tak zwana maska zapalna (objawy stanu zapalnego i gorączka), co utrudnia właściwe rozpoznanie. U około 60% chorych w chwili diagnozy występuje naciekanie tkanek miękkich. Mięsakom kości często towarzyszą zaburzenia czynności kończyny (ograniczenie ruchomości najbliższej położonego stawu z odruchowym oszczędzaniem) oraz utrwalone przykurcze stawowe i złamania patologiczne kości w przypadkach miejscowego zaawansowania. Rozpoznanie wczesnych postaci mięsaków kości (objętość poniżej 100 cm<sup>3</sup> i brak przekraczania warstwy korowej kości) jest bardzo trudne i z reguły przypadkowe. W bardziej zaawansowanym miejscowo stadium mięsaków drobnokomórkowych kości mogą występować objawy ogólne (gorączka, niedokrwistość,

osłabienie), które – poza zwiększoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) – są negatywnymi czynnikami rokowniczymi.

Kostniakomięsak jest najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich – głównie okolica dystalnej części kości udowej (okolica stawu kolanowego – około 50%), proksymalna część kości piszczelowej lub ramiennej, głowa kości strzałkowej. Kostniakomięsak rozwija się najczęściej na podłożu zdrowej i szybko rosnącej kości (osoby młode), ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych (np. dysplazja włóknista, zawał kostny lub – u osób w starszym wieku – choroba Pageta). Chrzęstniakomięsaki występują częściej w późniejszym okresie życia i często dotyczą kości różnokształtnych (miednica, obręcz barkowa) lub proksymalnej części kości udowej oraz mogą się rozwijać z istniejących wcześniej zmian (np. kostniakochrzęstniak). Mięsaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Źródło: PUO 2013

## Diagnostyka

Pierwszym i podstawowym badaniem jest przeglądowa rentgenografia (RTG) całej kości w dwóch projekcjach wraz z sąsiednim stawem (klasyczne postacie mięsaków kości – objawy charakterystyczne dla każdego typu mięsaka). W dalszej diagnostyce pomocne jest badanie magnetycznego rezonansu (MR) pozwalające na wizualizację zajęcia szpiku kostnego, stawów i stosunku do struktur otaczających oraz komputerowej tomografii (KT). Scyntygrafia kości umożliwia wykluczenie zmian w innych częściach układu kostnego. W ocenie zaawansowania drobnokomórkowych mięsaków pomocne może być wykonanie badania pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) łącznie z badaniem KT (PET-KT). Konieczne jest zawsze wykonanie badania RTG/KT klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów (przerzuty w płucach – 20% chorych w chwili rozpoznania mięsaków kości).

Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania tkankowego materiału z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji. Istotny jest wybór miejsca pobrania materiału (oparty na ocenie chirurga i patologa dokonanej na podstawie pełnego postępowania diagnostycznego), które powinno zawierać komórki nowotworu niezmięcone martwiczo. Miejsce pobrania materiału powinno być usunięte w trakcie ostatecznego wycięcia przez jedną grupę lekarzy. W mięsakach Ewinga należy rozważyć pobranie szpiku kostnego do badania histologicznego, który u około 15% chorych zawiera komórki nowotworowe.

Źródło: PUO 2013

## Leczenie i cele leczenia

Wszystkie pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w zespołach wielospecjalistycznych, ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga postępowania skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe) z udziałem – przede wszystkim – leczenia chirurgicznego i chemioterapii. Podstawowym celem jest uzyskanie miejscowej kontroli mięsaka przez właściwe chirurgiczne leczenie o charakterze radykalnym. Pod względem strategii leczenia mięsaki kości można podzielić na 4 podstawowe grupy: mięsaki kościopochodne i inne, rzadsze, wrzecionowatokomórkowe, chrzęstniakomięsaki, mięsaki drobnokomórkowe oraz guzy olbrzymiokomórkowe.

Podczas podejmowania decyzji odnośnie do leczenia u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsaka) i drobnokomórkowe obowiązują następujące zasady:

- uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histologicznego przed rozpoczęciem leczenia;
- stosowanie skojarzonego leczenia w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych, ponieważ są to nowotwory o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki wyłącznego leczenia chirurgicznego złe – poniżej 20% 5-letnich przeżyć) poza przykostnym mięsakiem kościopochodnym (przedmiot dyskusji – stosowanie CTH okołooperacyjnej u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe wieku powyżej 50 lat) – w miarę możliwości należy proponować chorym leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych;
- podejmowanie decyzji o zakresie wycięcia przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego – na planowaną operację chorzy powinni wyrazić zgodę przed rozpoczęciem CTH przedoperacyjnej, ponieważ skuteczność wstępnego leczenia może powodować nieuzasadnione nadzieje na możliwość uniknięcia amputacji lub w ogóle leczenia chirurgicznego;
- nieuwzględnianie – standardowo – radioterapii (RTH) w radykalnym leczeniu kostniakomięsaka;
- stosowanie 3-etapowego postępowania w przypadku najczęstszych złośliwych nowotworów kości u dzieci i młodzieży:
  - etap I – CTH wstępna w celu ograniczenia ogniska pierwotnego nowotworu oraz zniszczenia mikroprzerzutów (4–16 tygodni w zależności od stosowanego schematu CTH oraz odpowiedzi na leczenie – schemat EURAMOS w kostniakomięsaku i EWING 2008 w mięsaku Ewinga);

- o etap II – leczenie ogniska pierwotnego nowotworu (postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie w zależności od rodzaju nowotworu, lokalizacji ogniska oraz wieku chorego) – obowiązuje zasada usunięcia guza z marginesem niezmiennych tkanek (zabieg radykalny w ocenie histopatologicznej z dążeniem do zachowania kończyny – o ile to możliwe – i uzupełnienia powstałego ubytku przeszczepem kostnym, endoprotezą lub inną formą rekonstrukcji) oraz stosowania napromieniania w warunkach RTH megawoltowej (możliwość zastosowania wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań – dawka 40–65 cGy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku chorego);
- o etap III – CTH pooperacyjna w celu zwiększenia szans uzyskania wyleczenia [4–8 miesięcy w zależności od rodzaju nowotworu – schemat leczenia uzależniony od odpowiedzi na wstępną CTH z uwzględnieniem klinicznej reakcji oraz stopnia martwicy w wyciętym nowotworze – przy korzystnej odpowiedzi (wysoki stopień martwicy) stosuje się leki z etapu I, natomiast w przypadku niekorzystnej należy stosować nowe schematy CTH z zastosowaniem innych leków, a w przypadku progresji nowotworu konieczna jest zmiana schematu i/lub wcześniejsze leczenie ogniska pierwotnego].

Źródło: PUO 2013

### Struniak (ang. *chordoma*)

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], stosowanie imatinibu w chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań pierwotnych nowotworów kości/mięsaków (kod ICD-10 41.4), dla którego nie ma odrębnego kodu ICD-10, czyli nowotworu typu *chordoma* (struniak). Roczna zapadalność na struniaka w Polsce wynosi 20-40 przypadków, roczna chorobowość w Polsce 40 chorych, a roczna liczba pacjentów leczonych imatynibem 5 osób. Ekspert powołuje się na dane wskazujące na zapadalność na poziomie 0,5-1/mln rocznie.

Źródło: stanowisko [REDAKTOWANE]

Struniaki są rzadkimi, histologicznie łagodnymi, lecz klinicznie złośliwymi nowotworami szkieletu osiowego. Nowoczesne teorie powstania struniaków zakładają, że pochodzą one z prymitywnych tkanek pochodzenia embrionalnego, przetrwałych poza szkieletem osiowym. Struniaki są rzadko występującymi nowotworami, reprezentującymi 0,1–0,2 proc. wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych, 6,16 proc. nowotworów podstawy czaszki, 1–4 proc. pierwotnie złośliwych guzów kości. Mogą powstać gdziekolwiek w linii środkowej ciała, gdzie istniała struna grzbietowa (np. stół, nosogardziel, siodło i okolica okółosiodłowa, otwór wielki kręgi i okolica krzyżowo-ogonowa), ale mają predylekcje do stołu i okolicy krzyżowej.

Leczenie wielu chorych jest ograniczone poprzez naciekający i inwazyjny charakter tych nowotworów. Nowotwór czasami jest zbyt wielki przy postawieniu diagnozy do całkowitego jego usunięcia. Nawet gdy nowotwór jest mały, a leczenie chirurgiczne radykalne, nawroty miejscowe są częste (w 50–100 proc.). Dlatego leczenie ma na celu utrzymanie lokalnej kontroli i zminimalizowanie miejscowego zniszczenia struktur nerwowych. Pomimo miejscowego przebiegu struniaka przerzuty systemowe mogą pojawić się w 10–30 proc. Najpowszechniejsze umiejscowienie przerzutów to płuca, regionalne węzły chłonne, wątroba, kości i skóra. Czasami też przerzuty notuje się w mięśniach, mózgu, przysadce, trzustce, mięśniu sercowym. W większości przypadków nawrót miejscowy wpływa na przeżywalność.

Radioterapia jest często stosowana jako leczenie uzupełniające, którego celem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa miejscowego nawrotu. Radioterapia uzupełniająca zabieg chirurgiczny jest szczególnie rekomendowana w przypadku struniaków podstawy czaszki i stołu. Rola chemioterapii jest ograniczona. Głównymi wskazaniami do chemioterapii objęci są pacjenci z nawrotami lub zaawansowanym rozwojem choroby, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego i radioterapii. W większości przypadków schemat stosowane do leczenia były stosowane jak do mięsaków tkanek miękkich. Poprawę przynosiło to u bardzo niewielu pacjentów.

Źródło: Kłosiński 2003

#### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

W opinii eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], następstwem struniaka (łac. *chordoma*) jest przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba oraz obniżenie jakości życia.

Źródło: stanowisko [REDAKTOWANE]

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

W opinii eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], oceniana technologia medyczna jest istotna z uwagi na ratowanie życia, poprawę stanu zdrowia oraz poprawę jakości życia bez istotnego wydłużenia jego długości.

Źródło: stanowisko [REDAKTOWANE]

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zdaniem eksperta w odniesieniu do *chordoma* w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone oraz nie ma żadnych standardowych opcji leczenia z wyjątkiem stosowania imatynibu (+/-inhibitorów mTOR). Ekspert uznał, że z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (patrz rozdział 2.3.2

Komparatory i 3. *Opinie ekspertów*).

Natomiast odnalezione rekomendacje kliniczne NCCN 2014 dotyczące nowotworów kości wymieniają imatynib jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu struniaków, jednak nie precyzują miejsca imatynibu w schemacie terapeutycznym (patrz rozdział 4.1. *Rekomendacje kliniczne*). Należy mieć na uwadze, że oceniana technologia medyczna finansowana jest w ramach chemioterapii niestandardowej, czyli świadczenia realizowanego, gdy nie można zastosować leków wykorzystywanych standardowo w danej jednostce chorobowej. Potwierdza to stanowisko eksperta. Dlatego też nie ma możliwości wskazania komparatorów dla ocenianej technologii.

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 190 przypadków nowotworów złośliwych kości i chrząstki stawowej, zakwalifikowanych jako rozpoznanie C41 wg ICD-10. W zestawieniu nie wyszczególniono kodu C41.4. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 1. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10 C41, nowotwory złośliwe kości i chrząstki stawowej (nie wyszczególniono kodu C41.4)

| Liczba zachorowań dla rozpoznania                  | 2009    |           | 2010    |           | 2011    |           |
|--|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
|  | kobiety | mężczyźni | kobiety | mężczyźni | kobiety | mężczyźni |
| C41, nowotwory złośliwe kości i chrząstki stawowej | 89      | 94        | 52      | 76        | 92      | 98        |

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie [http://85.128.14.124/krn/liczba\\_zach\\_rozp/default.asp](http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp) (dostęp dnia 21.05.2014 r.)

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 2. Interwencje oceniane

|  |   |
|--|---|
| Substancja czynna  | imatynib  |
| Kod ATC  | L01XE01   |
| Grupa farmakoterapeutyczna   | inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej   |
| Dawka DDD wg WHO   | nie ustalono  |
| Postać farmaceutyczna  | zależna od produktu leczniczego (kapsułki twarde lub tabletki powlekane)      |
| Droga podania  | doustna   |
| Dawkowanie na podstawie ChPL   | zależne od wskazania, od 100 do 800 mg/d.                                     |
| Status leku sierocego  | NIE   |
| Procedura rejestracyjna  | centralna, polska dla niektórych leków generycznych                           |
| Data pierwszego dopuszczenia do obrotu produktu z ocenianą substancją czynną | 7 listopada 2011 r. (dla produktu leczniczego Glivec)                         |
| Przeciwwskazania   | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. |

Źródło: ChPL Glivec, ChPL Imatinib Accord, ChPL Imatinib Actavis, ChPL Imatinib medac, ChPL Imatinib Teva, [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE01&showdescription=yes](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE01&showdescription=yes)



### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Spośród produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynib najszerszy zakres zarejestrowanych wskazań posiada produkt leczniczy Glivec, wskazany w leczeniu:

- 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 oraz dzieci i młodzieży 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 $\alpha$ .
- 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.

Źródło: ChPL Glivec, ChPL Imatin b Accord, ChPL Imatin b Actavis, ChPL Imatinib medac, ChPL Imatinib Teva

Oceniane wskazanie C41.4 wg ICD-10 jest zatem wskazaniem *off-label* dla imatynibu.

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

C41.4 wg ICD-10, tj. nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne (za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych): kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Imatynib może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną imatynib były przedmiotem prac AOTM, ale w innym niż obecnie wskazaniu. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące imatynibu

| Dokumenty<br>Nr i data wydania   | Wskazanie medyczne  | Stanowisko RK/RP  | Rekomendacja Prezesa Agencji   |
|--|---|---|--|
| Opinia RP nr 126/2014 z dnia 12 maja 2014 r.   | Przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych pacjentów.   | RP uważa, że skuteczność i bezpieczeństwo produktów leczniczych zawierających imatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych pacjentów, zostały stwierdzone poprzez badania biorównoważności.  | -  |
| Stanowisko RP nr 255/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.<br><br>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 172/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.             | Rozpoznania inne niż wymienione w ChPL imatynibu, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kod ICD-10 D47.  | RP uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych niż wymienione w ChPL, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kod ICD-10 D47 w zakresie podkategorii D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9, natomiast uważa za niezasadne usunięcie tego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie podkategorii D47.1 i D47.3.  | Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10 D47 w zakresie podkategorii D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10 D47 w zakresie podkategorii D47.1 i D47.3. |
| Stanowisko RP nr 227/2013 z dnia 28 października 2013 r.<br><br>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 151/2013 z dnia 28 października 2013 r. | Rozpoznania hematologiczne inne niż wymienione w ChPL imatynibu, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013, kody ICD-10: C88.7, C91.1, C92.0, C92.2, C92.7, C94, C94.7, C96.2, C96.7, D47.1, D47.7, D72.1, D72.8, D76. | Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w ChPL, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: C88.7, C91.1, C92.0, C92.2, C92.7, C94, C94.7, C96.2, C96.7, D47.7, D72.8, D76. Jednocześnie Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w ChPL, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: D 47.1, D 72.1. | Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C88.7, C91.1, C92.0, C92.2, C92.7, C94, C94.7, C96.2, C96.7, D47.7, D72.8, D76. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D47.1, D 72.1.     |

| Dokumenty<br>Nr i data wydania  | Wskazanie medyczne   | Stanowisko RK/RP  | Rekomendacja Prezesa Agencji   |
|---|--|---|--|
| <p>Stanowiska RP nr 99/2012, 100/2012 i 101/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacje Prezesa AOTM nr 89/2012, 90/2012 i 91/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> | <p>Programu lekowy „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”.</p> | <p>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)”.</p> <p>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.</p> | <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec (imatynib) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48”.</p> <p>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 C15, C16, C17, C18, C20, C48” poszerzonego o populację pacjentów po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> |

Źródło: www.aotm.gov.pl



### 2.3.2. Komparatory

Zdaniem eksperta klinicznego, [REDAKT], „stosowanie imatynibu w ramach dotychczas stosowanej chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań pierwotnych nowotworów kości/mięsaków (kod ICD-10 C41.4), dla którego nie ma odrębnego jednak kodu ICD-10, czyli nowotworu typu *chordoma* (struniak)”. W poniższej tabeli przedstawiono technologie stosowane w tym wskazaniu w opinii eksperta.

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu struniak (łac. *chordoma*) w opinii eksperta klinicznego

| Ekspert  | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu  | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię   | Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu   | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu   | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce             |
|----------|---|--|--|---|--|
| [REDAKT] | W odniesieniu do <i>chordoma</i> w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. Struniak należy do nowotworów chemoopornych. Nie ma żadnych standardowych opcji leczenia nieresekcyjnych/przerzutowych struniaków z wyjątkiem stosowania imatynibu (+/- inhibitorów mTOR), co jest bezpośrednio związane z patogenezą tego nowotworu. | Brak jest alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane struniaki – z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, <i>best supportive care</i> ), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych <i>chordoma</i> innych niż wnioskowana. | Z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, <i>best supportive care</i> ), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych <i>chordoma</i> innych niż wnioskowana. | Brak standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane <i>chordoma</i> , którą można porównać z ocenianą terapią w omawianym wskazaniu. | Leczenie imatynibem w <i>chordoma</i> znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach międzynarodowych ESMO 2012 i NCCN wersja 1.2014. |

Źródło: stanowisko [REDAKT]


#### 2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Nie dotyczy – zgodnie z opinią eksperta i odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi nie ma możliwości wskazania komparatorów (patrz 2.2.2 Opis świadczeń alternatywnych).

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 28 maja 2014 r. uzyskano opinię od jednego eksperta.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania imatynibu we wskazaniu struniak (ang. *chordoma*)

| Ekspert   | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu   |
|---|--|--|--|
|  | <p>Stosowanie imatynibu w ramach dotychczas stosowanej chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań pierwotnych nowotworów kości/mięsaków (kod ICD-10 41.4), dla którego nie ma odrębnego jednak kodu ICD-10, czyli nowotworu typu <i>chordoma</i> (struniak) i tylko dla tego nowotworu kości istnieje zasadność stosowania imatynibu w przypadkach zaawansowanych (najlepiej w kombinacji lekowej). Dla pozostałych typów histopatologicznych nowotworów kości nie ma istniejących wskazań. W mojej opinii ograniczę się więc jedynie, co do zasadności stosowania imatynibu w <i>chordoma</i>. Struniaki to ultraradkie nowotwory (częstość około 0,5-1/1 mln/rok) o niskim stopniu złośliwości zlokalizowane głównie w obrębie kości krzyżowej (około 60%), rzadziej w podstawie czaszki lub innych odcinkach kręgosłupa. Podstawą leczenia jest chirurgia, ale z powodu lokalizacji nie jest to możliwe lub dochodzi do nieresekcyjnych wznów w &gt;50% przypadków. Opcją w takich przypadkach jest radioterapia (najlepiej z użyciem ciężkich jonów). W przypadku dalszej progresji lub przerzutów (około 20% chorych) nie ma standardowej skutecznej terapii – cytotoksyczna chemioterapia systemowa nie jest efektywna. Z powodu stwierdzonej nadekspresji PDGFRB w badaniu II fazy wykazano aktywność leczenia ukierunkowanego molekularnie na ten szlak – leczeniu imatynibem w dawce 800 mg/d. poddano 50 chorych z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi struniakami wykazując korzyść kliniczną (CR, PR, SD&gt; 6 miesięcy) u 64% chorych, przy czym bez progresji choroby po roku pozostawało 38% pacjentów [Stacchiotti 2012]. Mediana PFS wyniosła 9 miesięcy, u 2/3 z objawowych chorych uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych. Podobne wyn ki uzyskano w pracy innej grupy badawczej [Ferraresi i wsp., Casali i wsp.].</p> <p>Dalsze badania stwierdziły, że istotnym celem molekularnym w struniakach jest szlak mTOR – skojarzenie imatyn bu (w mniejszej dawce 400 mg/d) z sirolimusem potrafi przełamywać oporność na monoterapię imatynibem (korzyść kliniczna 89% u 10 chorych poddanych takiemu leczeniu z PFS wynoszącym 9 miesięcy [Stacchiotti i wsp. 2009].</p> | <p>Brak dużych liczebnie badań w <i>chordoma</i> wynikający z rzadkości tego nowotworu.</p> <p>Aktywność imatynibu jest ograniczona w czasie w leczeniu <i>chordoma</i>.</p> <p>Efektywność kosztowa terapii jest trudna do oszacowania.</p> | <p>Biorąc pod uwagę, że struniaki należą do nowotworów ultraradkich i w przypadku niepowodzenia lub braku możliwości leczenia miejscowego (chirurgia/radioterapia) brak jest innych opcji leczenia systemowego z wyjątkiem danych odnośnie leczenia imatynibem i leczenia skojarzonego imatyn bem z sirolimusem <b>wyduje się uzasadnione rozważanie finansowania tej terapii w ramach programu chemioterapii niestandardowej</b> (liczba około 5 chorych rocznie) w grupie zaawansowanych <i>chordoma</i> (poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radioterapii; z udowodnioną progresją choroby; po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog/specjalista ortopeda lub neurochirurg) – leczenie imatynibem z sirolimusem przyjmowanym do progresji choroby.</p> |

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych   | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu |
|---------|---|---|--|
|         | <p>Podsumowując – za finansowaniem leczenia imatynibem (preferowana mniejsza dawka imatyn bu 400 mg/d. plus sirolimus w dawce 2mg) ze środków publicznych przemawiają następujące argumenty:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Zaburzenia PDGFRB i szlaku mTOR stanowią patomechanizm <i>chordoma</i>.</li><li>2. Brak innych opcji terapeutycznych w leczeniu systemowym tych ultraradzkich nowotworów.</li><li>3. W badaniu klinicznym II fazy wykazano aktywność imatynibu 800 mg/d. w <i>chordoma</i>, lepsze wyniki (i tańszą opcją) wydaje się skojarzenie z sirolimusem.</li><li>4. Leczenie to poprawia jakość życia chorych i opóźnia progresję choroby.</li><li>5. Leczenie struniaków imatynibem znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach ESMO 2012.</li></ol> |   |  |

Źródło: stanowisko XXXXXXXXXX

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 22 maja 2014 r. przeszukano strony agencji HTA, towarzystw naukowych oraz organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych *bone cancer, chordoma*. Wyszukiwanie uzupełniono o rekomendacje wskazane przez eksperta klinicznego. Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne: NCCN 2014, PUO 2013 i ESMO 2012. Rekomendacja NCCN 2014 wymienia stosowanie imatynibu w leczeniu struniaków (ang. *chordoma*), w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną lub sirolimusem, a rekomendacja ESMO 2012 wspomina o dowodach na pewną skuteczność imatynibu w leczeniu struniaków i prowadzonych badaniach klinicznych w tym zakresie. Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów kości

| Kraj/region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  | Imatynib   |
|-------------|------------------|--|--|
| USA         | NCCN 2014        | Leczenie zależne od stopnia zaawansowania i typu histopatologicznego. Stosuje się leczenie chirurgiczne (oszczędzające lub radykalne), radioterapię i chemioterapię.<br>Substancje stosowane w ramach chemioterapii: cyklofosfamid, sirolimus, imatynib, cisplatyna, erlotynib, sunitynib, lapatynib, winkrystyna, doksorubicyna, ifosfamid, etopozyd, topotekan, irinotekan, temozolomid, karboplatyna, docetaxel, gemcytabina, denosumab, interferon alfa, peginterferon, metotreksat, epirubicyna, sorafenib.<br>Zaleca się leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych.   | Rekomendacja wymienia stosowanie imatynibu w leczeniu struniaków (ang. <i>chordoma</i> ), w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną lub sirolimusem.            |
| Polska      | PUO 2013         | Leczenie powinny prowadzić wyspecjalizowane ośrodki.<br>Podstawą jest leczenie chirurgiczne o charakterze radykalnym, radioterapia i chemioterapia. Stosuje się wstępną chemioterapię w celu ograniczenia ogniska pierwotnego nowotworu oraz zniszczenia mikroprzerzutów, leczenie pierwotnego ogniska nowotworu (postępowanie chirurgiczne i/lub napromieniowanie, w zależności od rodzaju nowotworu, lokalizacji ogniska i wieku chorego) i pooperacyjną chemioterapię w celu zwiększenia szans uzyskania wyleczenia.<br>W chemioterapii stosuje się schematy z udziałem doksorubicyny, cisplatyny, cyklofosfamidu, daktynomycyny, winkrystyny, ifosfamidu, metotreksatu, etopozydu, gemcytabiny, docetakselu i karboplatyny. Uzupełniająco muramylotripeptyd.<br>Zaleca się leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych. | Rekomendacja nie wymienia imatynibu.   |
| Europa      | ESMO 2012        | Stosowane leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia, zarówno przed jak i pooperacyjna. Stosowane leki to doksorubicyna, cisplatyna, metotreksat, ifosfamid, etopozyd, interferon, muramylotripeptyd, cyklofosfamid, winkrystyna, daktynomycyna, denosumab.<br>Zaleca się leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych.   | Rekomendacja wspomina o dowodach na pewną skuteczność imatynibu w leczeniu struniaków (ang. <i>chordoma</i> ) i prowadzonych badaniach klinicznych w tym zakresie. |

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 22 maja 2014 r. przeszukano strony agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych *imatinib*, *Glivec* i *Gleevec*. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania imatynibu w ocenianym wskazaniu.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów kości: NCCN 2014, PUO 2013 i ESMO 2012. Rekomendacja NCCN 2014 wymienia stosowanie imatynibu w leczeniu struniaków (ang. *chordoma*), w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną lub sirolimusem, a rekomendacja ESMO 2012 wspomina o dowodach na pewną skuteczność imatynibu w leczeniu struniaków i prowadzonych badaniach klinicznych w tym zakresie. Polskie wytyczne PUO 2013 nie wspominają o stosowaniu imatynibu w leczeniu nowotworów kości. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania imatynibu w ocenianym wskazaniu.

Tabela 7. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

|                        | Kraj/region | Organizacja, rok | Rekomendacja |                            |           | Uwagi  |
|------------------------|-------------|------------------|--------------|----------------------------|-----------|--|
|                        |             |                  | Pozytywna    | Lek wymieniany w badaniach | Negatywna |  |
| Rekomendacje kliniczne | USA         | NCCN 2014        | +            |                            |           | Dotyczy leczenia struniaków (ang. <i>chordoma</i> ). |
|                        | Europa      | ESMO 2012        |              | +                          |           |  |

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53), imatynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w:

- programie lekowym „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”,
- programie „Leczenie zaawansowanego włókniakomięsa skóry (DFSP)”,
- programie „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”,
- w ramach leków stosowanych w chemioterapii, we wskazaniach przewlekła białaczka szpikowa i zaawansowany włókniakomięsak guzowaty skóry.

Lek jest dostępny bezpłatnie. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 8. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną imatynib wg Obwieszczenia MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)**

| Nazwa, postać i dawka leku   | Zawartość opakowania | Kod EAN       | UCZ     | CHB     | WLF     | PO        | WDŚ |
|--|----------------------|---------------|---------|---------|---------|-----------|-----|
| <b>Leki dostępne w ramach programu lekowego; grupa limitowa 1064.0, Imatynib</b> |                      |               |         |         |         |           |     |
| Glivec, tabl. powł., 100 mg  | 60 tabl.             | 5909990001057 | 4488    | 4712,4  | 4712,4  | bezpłatne | 0   |
| Glivec, tabl. powł., 400 mg  | 30 tabl.             | 5909990001071 | 8975,99 | 9424,79 | 9424,79 | bezpłatne | 0   |
| <b>Leki stosowane w chemioterapii; grupa limitowa 1064.1, Imatynib -2</b>        |                      |               |         |         |         |           |     |
| Imakrebin, tabl. powł., 100 mg   | 60 szt.              | 5909991041151 | 3024    | 3175,2  | 2268    | bezpłatne | 0   |
| Imakrebin, tabl. powł., 400 mg   | 30 szt.              | 5909991041236 | 6048    | 6350,4  | 4536    | bezpłatne | 0   |
| Imatenil, tabl. powł., 100 mg  | 60 szt.              | 5909991050047 | 2467,8  | 2591,19 | 2268    | bezpłatne | 0   |
| Imatenil, tabl. powł., 400 mg  | 30 szt.              | 5909991050085 | 4936,68 | 5183,51 | 4536    | bezpłatne | 0   |
| Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg   | 120 szt.             | 5909991072445 | 4914    | 5159,7  | 4536    | bezpłatne | 0   |
| Imatinib Polfa, kaps. twarde, 100 mg   | 60 szt.              | 5909991060725 | 2484    | 2608,2  | 2268    | bezpłatne | 0   |
| Imatinib Polfa, kaps. twarde, 400 mg   | 30 szt.              | 5909991060749 | 4914    | 5159,7  | 4536    | bezpłatne | 0   |
| Imatinib Teva, tabl. powł., 100 mg   | 60 szt.              | 5909991025793 | 3141,6  | 3298,68 | 2268    | bezpłatne | 0   |
| Imatinib Teva, tabl. powł., 400 mg   | 30 szt.              | 5909991025946 | 6283,2  | 6597,36 | 4536    | bezpłatne | 0   |
| Imatinib Zentiva, tabl. powł., 100 mg  | 60 tabl.             | 5909991074005 | 2462,4  | 2585,52 | 2268    | bezpłatne | 0   |
| Imatinib Zentiva, tabl. powł., 400 mg  | 30 tabl.             | 5909991074029 | 4914    | 5159,7  | 4536    | bezpłatne | 0   |
| Meaxin, tabl. powł., 100 mg  | 60 szt.              | 5909991053895 | 2700    | 2835    | 2268    | bezpłatne | 0   |
| Meaxin, tabl. powł., 400 mg  | 30 szt.              | 5909991053963 | 5400    | 5670    | 4536    | bezpłatne | 0   |
| Nibix, kaps. twarde, 100 mg  | 60 szt.              | 5909991051181 | 2160    | 2268    | 2268    | bezpłatne | 0   |
| Nibix, kaps. twarde, 400 mg  | 30 szt.              | 5909991051259 | 4320    | 4536    | 4536    | bezpłatne | 0   |
| Telux, kaps., 100 mg   | 60 szt.              | 5909991061098 | 2970    | 3118,5  | 2268    | bezpłatne | 0   |
| Telux, kaps., 400 mg   | 30 szt.              | 5909991061128 | 5940    | 6237    | 4536    | bezpłatne | 0   |

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Pismem z dnia 23 kwietnia 2014 r., znak AOTM-RK-079-27(22)/MAW/2013, wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów leczenia niektórymi lekami refundowanymi w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w tym imatynibu w rozpoznaniu C41.4 wg ICD-10. Otrzymane dane zaprezentowano w tabeli poniżej. Wg przekazanych danych w roku 2009 i 2013 wydano po jednej zgodzie na leczenie imatynibem w ocenianym wskazaniu, na kwotę odpowiednio 17 951,80 PLN i 57 082,11 PLN.

**Tabela 9. Liczba wniosków i zgód na terapię imatynibem u pacjentów z rozpoznaniem C41.4 wg ICD-10 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ [PLN]**

|      |                           |                      | Wnioski       |                 |                                   | Zgody         |             |                                |
|------|---------------------------|----------------------|---------------|-----------------|-----------------------------------|---------------|-------------|--------------------------------|
| Rok  | Kod rozpoznania wg ICD-10 | Nazwa międzynarodowa | Liczba PESELi | Liczba wniosków | Wartość leku dla cyklu - wnioszek | Liczba PESELi | Liczba zgód | Wartość leku dla cyklu - zgoda |
| 2009 | C41.4                     | imatynib             | 1             | 1               | 53 855,40                         | 1             | 1           | 17 951,80                      |
| 2010 |                           |                      | 1             | 1               | 26 670,00                         | -             | -           | -                              |
| 2013 |                           |                      | 1             | 1               | 57 082,11                         | 1             | 1           | 57 082,11                      |

### 5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Nie dotyczy – nie można wskazać komparatorów (patrz rozdział 2.2.2 *Opis świadczeń alternatywnych*).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53), w rozpoznaniu C41.4 wg ICD-10 (pierwotne nowotwory złośliwe kości miednicy, kości krzyżowej i guzicznej) finansowane są w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, irynotekan, metotreksat, winblastyna, winkrystyna, winorelbina i temozolomid.

### 5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W dniach 20-21 maja 2014 r. wystąpiono do dziewięciu podmiotów odpowiedzialnych właściwych dla refundowanych preparatów zawierających imatynib z prośbą o udostępnienie danych na temat finansowania imatynibu w rozpoznaniu C41.4 wg ICD-10 w innych krajach. W odpowiedzi Novartis Poland Sp. z o.o. i Alvogen Poland sp. z o.o. poinformowały, że nie dysponują takimi danymi, a Actavis Polska sp. z o.o. przekazała informacje o refundacji w Bułgarii, Rumunii i na Słowacji, jednak w innych wskazaniach niż oceniane. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. poinformowała, że Imatynib Teva dostępny jest w Estonii, na Litwie, Łotwie, w Rumunii i Słowenii, jednak nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Sanofi-Aventis Sp. z o.o. przekazała informację o leku Imatinib Zentiva – lek jest refundowany na Słowacji, jednak w innych niż oceniane wskazaniach. BIOFARM Sp. z o.o. poinformowała, że produkt leczniczy Imatenil jest dostępny jedynie w Polsce.

Pozostałe podmioty odpowiedzialne nie odpowiedziały do 28 maja 2014 r.

Źródło: korespondencja z podmiotami odpowiedzialnymi

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniu 14 maja 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych i badań klinicznych dotyczących zastosowania imatynibu w przedmiotowym wskazaniu w następujących bazach:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- Cochrane Library.

Szczegóły dotyczące przyjętego schematu PICOS zawarto w poniższej tabeli. Strategie wyszukiwania znajdują się z rozdziale 9.1. *Strategia wyszukiwania publikacji*

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

| Parametry PICOS       | Kryterium włączenia   | Kryterium wykluczenia   |
|-----------------------|---|---|
| <b>Populacja</b>      | pacjenci z nowotworami kości  | populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia   |
| <b>Interwencja</b>    | imatyn b  | inne niż imatynib   |
| <b>Komparator</b>     | dowolny   | nie określono   |
| <b>Punkty końcowe</b> | dowolne dotyczące skuteczności klinicznej   | nie określono   |
| <b>Typ badania</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• metaanalizy, przeglądy systematyczne</li> <li>• w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych badania eksperymentalne (RCT i nRCT, badania II fazy)</li> <li>• badania I fazy wyłącznie, gdy stanowiły najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy niesystematyczne</li> <li>• artykuły pogładowe, opinie</li> <li>• badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii</li> <li>• badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej</li> <li>• opisy przypadków i serie przypadków</li> <li>• mniej niż 10 pacjentów w badaniu</li> </ul> |
| <b>Inne</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach: angielskim, polskim</li> <li>• badania na ludziach</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia</li> <li>• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> bądź liniach komórkowych</li> <li>• abstrakty konferencyjne</li> </ul>   |

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących zastosowania imatynibu we wskazaniu C41.4 wg ICD-10.

##### 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 5 eksperymentalnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność imatynibu w nowotworach kości. Zgodnie z wnioskami autorów badań Grignani 2011, Chugh 2009 i Bond 2008 imatynib nie wykazuje aktywności przeciwko chrzestniakomięsakom, kostaniakomięsakom i mięsakom Ewinga. Natomiast autorzy badania Stacchiotti 2012 potwierdzają działanie imatynibu w struniakach i wskazują na konieczność dalszych badań. Dodatkowo, badania Stacchiotti 2009 wskazuje na efektywność połączenia imatynib i sirolimusu u pacjentów opornych na imatynib stosowany w monoterapii. Szczegółowe dane zawierają poniższe tabele.



Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

| Badanie          | Populacja   | Kryteria   |  | Interwencja                            |           | Metodyka                         | Oceniane punkty końcowe  |
|------------------|---|--|--|--|-----------|----------------------------------|--|
|                  |   | Włączenia  | Wykluczenia  | Badana                                 | Kontrolna | Typ badania                      |  |
| Stacchiotti 2012 | 56 pacjentów z zaawansowanymi struniakami, PDGFB/PDGFRB dodatni                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci dorośli</li> <li>postępujący, lokalnie zaawansowany lub przerzutowy struniak – obecność co najmniej jednej zmiany patologicznej</li> <li>pacjenci PDGFB/PDGFRB dodatni</li> <li>dostateczna funkcja szpiku, nerek, wątroby i serca</li> <li>ECOG ≤4</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci nie spełniający kryteriów włączenia</li> </ul> | imatyn b 800 mg/d.                     | brak      | badanie eksperymentalne, II fazy | <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszorzędowy: ogólna odpowiedź guza na leczenie wg RECIST</li> <li>drugorzędowy: odpowiedź tkankowa, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, ocena nasilenia bólu</li> </ul>      |
| Grignani 2011    | 26 pacjentów z chrzestniakomięsakami, PDGFR-α lub PDGFR-β dodatni                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥1 wcześniejsza chemioterapia</li> <li>PDGFR-α lub PDGFR-β immunohistochemicznie dodatni</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci nie spełniający kryteriów włączenia</li> </ul> | imatyn b 400 mg x 2/d.                 | brak      | badanie eksperymentalne, II fazy | <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszorzędowy: obiektywna odpowiedź wg RECIST</li> <li>drugorzędowy: odsetek chorych bez progresji po 4 miesiącach, przeżycie całkowite, korzyść kliniczna</li> </ul>                         |
| Chugh 2009       | 185 pacjentów z zaawansowanymi mięsakami, w tym 13 z mięsakami Ewinga i 27 z kostniakomięsakami | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt;10 lat</li> <li>potwierdzony histopatologicznie przerzutowy lub lokalnie zaawansowany mięsak</li> <li>dostateczna funkcja wątroby i nerek</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci nie spełniający kryteriów włączenia</li> </ul> | imatyn b 300 mg x 2/d.                 | brak      | badanie eksperymentalne, II fazy | <p>odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź częściowa lub całkowita po 2 miesiącach lub</li> <li>- choroba stabilna, odpowiedź częściowa lub całkowita po 4 miesiącach</li> </ul> |
| Stacchiotti 2009 | 10 pacjentów z zaawansowanym struniakiem, po niepowodzeniu terapii imatynibem, w monoterapii    | <ul style="list-style-type: none"> <li>lokalnie zaawansowany lub przerzutowy, nieoperacyjny struniak</li> <li>progresja choroby w ciągu ostatnich 3</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci nie spełniający kryteriów włączenia</li> </ul> | imatyn b 400 mg/d. + sirolimus 2 mg/d. | brak      | badanie eksperymentalne, II fazy | odpowiedź na leczenie wg RECIST i kryteriów Choi   |

| Badanie   | Populacja  | Kryteria  |  | Interwencja                        |           | Metodyka                         | Oceniane punkty końcowe         |
|-----------|--|---|--|------------------------------------|-----------|----------------------------------|---------------------------------|
|           |  | Włączenia   | Wykluczenia                                    | Badana                             | Kontrolna | Typ badania                      |                                 |
|           | lub w skojarzeniu z cisplatyną   | miesiące<br>• ECOG ≤3<br>• dostateczna funkcja organów i szpiku   |  |                                    |           |                                  |                                 |
| Bond 2008 | 70 pacjentów z opornym lub nawrotowym guzem litym, w tym 24 z mięsakiem Ewinga i 12 z kostniakomięsakiem | • wiek <30 lat<br>• guz nawrotowy lub oporny<br>• sprawność wg skali Karnofsky'ego lub Lansky'ego ≥50%<br>• oczekiwane przeżycie >2 miesiące<br>• całkowite ustąpienie działań niepożądanych poprzednich terapii<br>• dostateczna funkcja organów | • pacjenci nie spełniający kryteriów włączenia | imatyn b 440 mg/m <sup>2</sup> /d. | brak      | badanie eksperymentalne, II fazy | odpowiedź na leczenie wg RECIST |

Tabela 12. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy

| Badanie          | Punkt końcowy   | Wynik   |
|------------------|---|---|
| Stacchiotti 2012 | najlepsza odpowiedź wg RECIST<br>populacja ITT, n=50<br>ocena badacza                                 | częściowa odpowiedź – 1 pacjent (2,0%)<br>choroba stabilna – 35 pacjentów (70,0%)<br>progresja choroby – 14 pacjentów (28,0%) |
|                  | odpowiedź oceniona za pomocą PET (maksymalna zmiana SUV ≥25%)<br>populacja ITT, n=26<br>ocena badacza | pacjenci odpowiadający – 10 (38,5%)<br>pacjenci nieodpowiadający – 16 (61,5%)   |
|                  | odpowiedź oceniona za pomocą PET (maksymalna zmiana SUV ≥10%)<br>populacja ITT, n=26<br>ocena badacza | pacjenci odpowiadający – 13 (50%)<br>pacjenci nieodpowiadający – 13 (50%)   |
|                  | najlepsza odpowiedź tkankowa  | częściowa odpowiedź – 7 pacjentów (14,0%)   |

| Badanie          | Punkt końcowy   | Wynik  |
|------------------|---|--|
|                  | populacja ITT, n=50<br>ocena badacza  | choroba stabilna – 33 pacjentów (66,0%)<br>progresja choroby – 10 pacjentów (20,0%)  |
|                  | odpowiedź wg RECIST<br>populacja ITT, n=31<br>ocena centralna   | częściowa odpowiedź – 1 pacjent (3,2%)<br>choroba stabilna – 21 pacjentów (67,7%)<br>progresja choroby – 9 pacjentów (29,0%)   |
|                  | odpowiedź tkankowa<br>populacja ITT, n=30<br>ocena centralna  | częściowa odpowiedź – 11 pacjentów (36,7%)<br>choroba stabilna – 9 pacjentów (30,0%)<br>progresja choroby – 10 pacjentów (33,3%)   |
|                  | przeżycie całkowite, mediana  | 34,9 miesiąca (95% CI 27,3-44,1)   |
|                  | przeżycie wolne od progresji wg RECIST<br>populacja ITT   | 9,2 miesiąca (95% CI 6,0-14,2)   |
| Grignani 2011    | obiektywna odpowiedź wg RECIST  | brak   |
|                  | odsetek chorych bez progresji po 4 miesiącach   | 31% (95% CI 16-53)   |
|                  | przeżycie całkowite, mediana  | 11 miesięcy (95% CI 6-15)  |
| Chugh 2009       | odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako:<br>- odpowiedź częściowa lub całkowita po 2 miesiącach<br>lub<br>- choroba stabilna, odpowiedź częściowa lub całkowita po 4 miesiącach | <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięsak Ewinga – odpowiedź kliniczną osiągnęło 0 z 13 pacjentów</li> <li>• kostniakomięsak – odpowiedź kliniczną osiągnęło 5 z 26 pacjentów (1 pacjent wycofał się z badania)</li> </ul> |
|                  | przeżycie wolne od progresji, mediana   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięsak Ewinga – 1,68 miesiąca (95% CI 0,84-n/a)</li> <li>• kostniakomięsak – 1,92 (95% CI 1,92-3,72)</li> </ul>   |
| Stacchiotti 2009 | ocena na leczenie wg RECIST, ocena po 3 miesiącach  | 1 pacjent z odpowiedzią częściową, 7 z chorobą stabilną, 1 z progresją choroby (9 pacjentów poddanych ocenie)  |
|                  | ocena leczenia wg kryteriów Choi, ocena po 3 miesiącach   | 7 pacjentów z odpowiedzią częściową, 1 z chorobą stabilną, 1 z progresją choroby (9 pacjentów poddanych ocenie)  |
|                  | odpowiedź kliniczna (odpowiedź częściowa, całkowita lub choroba stabilna wg RECIST $\geq$ 6 miesięcy)   | 89% pacjentów (8 z 9 pacjentów)  |
| Bond 2008        | odpowiedź na leczenie wg RECIST   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięsak Ewinga – 1 pacjent z odpowiedzią częściową (z 24 poddanych ocenie)</li> <li>• pozostali pacjenci nie osiągnęli odpowiedzi częściowej lub całkowitej</li> </ul>                   |

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL produktów leczniczych zawierających imatynib działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha, obrzęk okołoczołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości, zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała. Natomiast działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to pancytopenia, neutropenia z gorączką, jadłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie, zaczerwienienie twarzy, krwotok, duszności, krwawienie z nosa, kaszel, wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło, obrzęk stawów, zmniejszenie masy ciała. Poniżej przedstawiono działania niepożądane raportowane w odnalezionych badaniach klinicznych.

#### Stacchiotti 2012

U 39 pacjentów (70%) konieczne było co najmniej jedno przerwanie leczenia imatynibem z powodu toksyczności, a u 15 pacjentów (27%) więcej niż trzy. U 27 pacjentów (48%) konieczne było co najmniej jedno zmniejszenie dawki. U 26 pacjentów (46%) dawkę trwale zmniejszono z 600 do 400 mg/d. 37 pacjentów (72%) doświadczyło toksyczności stopnia  $\geq 3$ . Głównie występowała przewlekła anemia (stopnia  $\geq 2$ , 21%), zmęczenie (stopnia  $\geq 2$ , 13%) i zatrzymanie płynów (stopnia 2. i 3., odpowiednio 25 i 29%).

#### Grignani 2011

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 18 pacjentów (69%), a zmniejszenie dawki konieczne było u 15 pacjentów (58%). Nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ : obrzęk (3 pacjentów, 12%), wysypka (2 pacjentów, 8%), leukopenia (2 pacjentów, 8%) i skurcze mięśni (1 pacjent, 4%).

#### Chugh 2009

5 spośród 185 pacjentów przerwało leczenie z powodu toksyczności. Wszystkie przypadki przerwania terapii dotyczyły pacjentów z mięsakami tkanek miękkich.

#### Stacchiotti 2009

W badaniu wzięło udział 10 pacjentów. Główne niehematologiczne zdarzenia niepożądane to zapalenie błony śluzowej (3 przypadki stopnia  $\leq 2$ ), infekcje (5 przypadków, jeden stopnia 3.), zapalenie płuc (1 pacjent), ropień guza (1 pacjent), półpasiec (1 przypadek), opryszczka (2 pacjentów), nawracające zapalenie dróg moczowych (1 pacjent, stopnia 2.), biegunka (1 pacjent, stopnia 2.) i obrzęk kończyn dolnych (1 pacjent, stopnia 2.). Najczęściej występujące hematologiczne zdarzenia niepożądane to neutropenia (5 pacjentów, w dwóch przypadkach stopnia 3.), przewlekła anemia (7 pacjentów, stopnia  $\leq 2$ ) i trombocytopenia (2 pacjentów, stopnia  $\leq 2$ ). U 2 pacjentów konieczne było przerwanie leczenia z powodu hematologicznej toksyczności stopnia 3., a u 5 z powodu niehematologicznych zdarzeń stopnia  $\geq 2$ .

#### Bond 2008

W badaniu wzięło udział 70 pacjentów. Krwotoczny wysięk w opłucnej wystąpił u 7 pacjentów ze zmianami w obrębie płuc lub opłucnej. Krwawienie z guza u trzech pacjentów. 2 pacjentów musiało przerwać terapię z powodu krwotoku z guza, ale nie odnotowano zgonu. Kolejnych 2 pacjentów przerwało terapię z powodu objawów żołądkowo-jelitowych.

### 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Novartis i FDA poinformowały 19 października 2006 r. o dodaniu ostrzeżenia do ChPL Gleevec (imatynib) o sporadycznym występowaniu ciężkiej zastoinowej niewydolności serca i dysfunkcji lewej komory. U większości pacjentów, którzy doświadczyli kardiologicznych zdarzeń niepożądanych stwierdzono choroby współwystępujące lub inne czynniki ryzyka, takie jak podeszły wiek i wcześniejsze choroby serca. Należy uważnie monitorować pacjentów z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub niewydolnością serca w wywiadzie, a wszyscy pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi niewydolności serca lub nerek wymagają oceny lekarskiej i leczenia.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150567.htm> (data dostępu 27.05.2014 r.), ChPL Glivec

## 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie imatynibu z jakąkolwiek inną interwencją (odnaleziono jedynie badania jednoramienne) odstąpiono od wykonania analizy. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynib stosowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli takie są stosowane (dane dotyczące aktualnie refundowanych produktów patrz 5.1. *Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce*).

## 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania pełnej analizy. Wg danych przekazanych przez NFZ w roku 2009 i 2013 wydano po jednej zgodzie na leczenie imatynibem w ocenianym wskazaniu, na kwotę odpowiednio 17 951,80 PLN i 57 082,11 PLN (patrz rozdział 5.1. *Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce*).

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zdaniem eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], należy wziąć pod uwagę, że struniaki należą do nowotworów ultrarzadkich i w przypadku niepowodzenia lub braku możliwości leczenia miejscowego (chirurgia/radioterapia) brak jest innych opcji leczenia systemowego z wyjątkiem danych odnośnie leczenia imatynibem i leczenia skojarzonego imatynibem z sirolimusem wydaje się uzasadnione rozważanie finansowania tej terapii w ramach programu chemioterapii niestandardowej (liczba około 5 chorych rocznie) w grupie zaawansowanych chordoma (poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radioterapii; z udowodnioną progresją choroby; po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog/specjalista ortopeda lub neurochirurg) – leczenie imatynibem z sirolimusem przyjmowanym do progresji choroby.

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: imatynib we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C41.4. Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

#### Problem zdrowotny

C41.4 wg ICD-10, tj. nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne (za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych): kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna.

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko – stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek – większość chrzęstniakomięsaków). Na późniejszych etapach choroby mogą występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny. Wszystkie pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w zespołach wielospecjalistycznych, ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga postępowania skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe) z udziałem – przede wszystkim – leczenia chirurgicznego i chemioterapii. Podstawowym celem jest uzyskanie miejscowej kontroli mięsaka przez właściwe chirurgiczne leczenie o charakterze radykalnym.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], stosowanie imatynibu w chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań pierwotnych nowotworów kości/mięsaków (kod ICD-10 41.4), dla którego nie ma odrębnego kodu ICD-10, czyli nowotworu typu *chordoma* (struniak). Roczna zapadalność na struniaka w Polsce wynosi 20-40 przypadków, roczna chorobowość w Polsce 40 chorych, a roczna liczba pacjentów leczonych imatynibem 5 osób. Ekspert powołuje się na dane wskazujące na zapadalność na poziomie 0,5-1/mln rocznie.

Struniaki są rzadkimi, histologicznie łagodnymi, lecz klinicznie złośliwymi nowotworami szkieletu osiowego. Nowoczesne teorie powstania struniaków zakładają, że pochodzą one z prymitywnych tkanek pochodzenia embrionalnego, przetrwałych poza szkieletem osiowym. Struniaki są rzadko występującymi nowotworami, reprezentującymi 0,1–0,2 proc. wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych, 6,16 proc. nowotworów podstawy czaszki, 1–4 proc. pierwotnie złośliwych guzów kości. Mogą powstać gdziekolwiek w linii środkowej ciała, gdzie istniała struna grzbietowa (np. stół, nosogardziel, siodło i okolica okolicosiodłowa, otwór wielki kręgi i okolica krzyżowo-ogonowa), ale mają predylekcje do stołu i okolicy krzyżowej.

Leczenie wielu chorych jest ograniczone poprzez naciekający i inwazyjny charakter tych nowotworów. Stosuje się leczenie chirurgiczne i radioterapię. Rola chemioterapii jest ograniczona.

#### Alternatywne technologie medyczne

Zdaniem eksperta w odniesieniu do *chordoma* w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone oraz nie ma żadnych standardowych opcji leczenia z wyjątkiem



stosowania imatynibu (+/-inhibitorów mTOR). Ekspert uznał, że z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające.

Natomiast odnalezione rekomendacje kliniczne NCCN 2014 dotyczące nowotworów kości wymieniają imatynib jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu struniaków, jednak nie precyzują miejsca imatynibu w schemacie terapeutycznym. Należy mieć na uwadze, że oceniana technologia medyczna finansowana jest w ramach chemioterapii niestandardowej, czyli świadczenia realizowanego, gdy nie można zastosować leków wykorzystywanych standardowo w danej jednostce chorobowej. Potwierdza to stanowisko eksperta. Dlatego też nie ma możliwości wskazania komparatorów dla ocenianej technologii.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 5 eksperymentalnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność imatynibu w nowotworach kości. Zgodnie z wnioskami autorów badań Grignani 2011, Chugh 2009 i Bond 2008 imatynib nie wykazuje aktywności przeciwko chrzestniakomięsakom, kostaniakomięsakom i mięsakom Ewinga. Natomiast autorzy badania Stacchiotti 2012 potwierdzają działanie imatynibu w struniakach i wskazują na konieczność dalszych badań. Dodatkowo, badania Stacchiotti 2009 wskazuje na efektywność połączenia imatynib i sirolimusu u pacjentów opornych na imatynib stosowany w monoterapii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL produktów leczniczych zawierających imatynib działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości, zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała. Natomiast działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to pancytopenia, neutropenia z gorączką, jądłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie, zaczerwienie twarzy, krwotok, duszności, krwawienie z nosa, kaszel, wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło, obrzęk stawów, zmniejszenie masy ciała.

### **Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie imatynibu z jakąkolwiek inną interwencją (odnaleziono jedynie badania jednoramienne) odstąpiono od wykonania analizy. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynib stosowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli takie są stosowane.

### **Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia**

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania pełnej analizy. Wg danych przekazanych przez NFZ w roku 2009 i 2013 wydano po jednej zgodzie na leczenie imatynibem w ocenianym wskazaniu, na kwotę odpowiednio 17 951,80 PLN i 57 082,11 PLN.

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów kości: NCCN 2014, PUO 2013 i ESMO 2012. Rekomendacja NCCN 2014 wymienia stosowanie imatynibu w leczeniu struniaków (ang. chordoma), w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną lub sirolimusem, a rekomendacja ESMO 2012 wspomina o dowodach na pewną skuteczność imatynibu w leczeniu struniaków i prowadzonych badaniach klinicznych w tym zakresie. Polskie wytyczne PUO 2013 nie wspominają o stosowaniu imatynibu w leczeniu nowotworów kości. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania imatynibu w ocenianym wskazaniu.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53), imatynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w:

- programie lekowym „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”,
- programie „Leczenie zaawansowanego włókniakomięsaka skóry (DFSP)”,
- programie „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”,

- w ramach leków stosowanych w chemioterapii, we wskazaniach przewlekła białaczka szpikowa i zaawansowany włókniakomięsak guzowaty skóry.

Lek jest dostępny bezpłatnie.

Wg danych przekazanych przez NFZ, w ramach chemioterapii niestandardowej w roku 2009 i 2013 wydano po jednej zgodzie na leczenie imatynibem w ocenianym wskazaniu, na kwotę odpowiednio 17 951,80 PLN i 57 082,11 PLN.

Novartis Poland Sp. z o.o. i Alvogen Poland sp. z o.o. poinformowały, że nie dysponują danymi dotyczącymi finansowania w innych krajach. Actavis Polska sp. z o.o. przekazała informacje o refundacji w Bułgarii, Rumunii i na Słowacji, jednak w innych wskazaniach niż oceniane. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. poinformowała, że Imatynib Teva dostępny jest w Estonii, na Litwie, Łotwie, w Rumunii i Słowenii, jednak nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Sanofi-Aventis Sp. z o.o. przekazała informację o leku Imatinib Zentiva – lek jest refundowany na Słowacji, jednak w innych niż oceniane wskazaniach. BIOFARM Sp. z o.o. poinformowała, że produkt leczniczy Imatenil jest dostępny jedynie w Polsce.

[REDAKTURA] Pozostałe podmioty odpowiedzialne nie odpowiedziały do 28 maja 2014 r.



## 8. Bibliografia

- Bond 2008** Bond M., M.L. Bernstein et al., A Phase II Study of Imatinib Mesylate in Children With Refractory or Relapsed Solid Tumors: A Children's Oncology Group Study, *Pediatric Blood Cancer* 2008, tom 50, ss. 254-258
- Casali 2004** Casali P.G., A. Messina et al., Imatinib Mesylate in Chordoma, *Cancer* 2004, tom 101 (9), ss. 2086-2097
- Chao 2010** Chao J., T.G. Budd et al., Phase II Clinical Trial of Imatinib Mesylate in Therapy of KIT and/or PDGFR $\alpha$  expressing Ewing Sarcoma Family of Tumors and Desmoplastic Small Round Cell Tumors, *Anticancer Research* 2010, tom 30, s. 547-552
- ChPL Glivec** Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec
- ChPL Imatinib Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imatin b Accord
- ChPL Imatinib Actavis** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imatin b Actavis
- ChPL Imatinib medac** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imatinib medac
- ChPL Imatinib Teva** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imatin b Teva
- Chugh 2009** Chugh R., J.K. Wathen et al., Phase II Multicenter Trial of Imatinib in 10 Histologic Subtypes of Sarcoma Using a Bayesian Hierarchical Statistical Model, *Journal of Clinical Oncology* 2009, tom 27 (19), ss. 3148-4630
- ESMO 2012** The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2012, tom 23 (dodatek 7), ss. vii100-vii109
- Grignani 2011** Grignani G., E. Palmerini et al., A Phase 2 Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Recurrent Nonresectable Chondrosarcomas Expressing Platelet-Derived Growth Factor Receptor- $\alpha$  or - $\beta$ , *Cancer* 2011, tom 117, ss. 826-31
- Kłosiński 2003** Kłosiński P., J. Lisiecki et al., *Chordoma – leczenie i rokowanie*, *Współczesna Onkologia* 2003, tom 7(2), ss. 107-114
- NCCN 2014** Bone cancer, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2014, wersja 1.2014
- PUO 2013** Rutkowski P., T. Mazurkiewicz et al., Mięsaki kości, [w:] *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.*, Polska Unia Onkologii 2013
- Stacchiotti 2009** Stacchiotti S., A. Marrari et al., Response to imatin b plus sirolimus in advanced chordoma, *Annals of Oncology* 2009, tom, ss. 1886–1894
- Stacchiotti 2012** Stacchiotti S., A. Longhi et al., Phase II Study of Imatinib in Advanced Chordoma, *Journal of Clinical Oncology* 2012, tom 30 (9), ss. 914-920
- stanowisko**  
[redacted] stanowisko eksperckie **prof. dr hab. n. med. P. Rutkowskiego**
- Sugiura 2010** Sugiura H., Y. Fujiwara et al., Multicenter Phase II trial assessing effectiveness of imatinib mesylate on relapsed or refractory KIT-positive or PDGFR-positive sarcoma, *Journal of Orthopaedic Science* 2010, tom 15, ss. 654-660

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania 14.05.2014 r.)

| Wyszukiwanie | Kwerenda   | Liczba wyników |
|--------------|--|----------------|
| #1           | Search (((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR "Chordoma"[Mesh]) OR "Osteosarcoma"[Mesh]) OR "Chondrosarcoma"[Mesh])          | 111886         |
| #2           | Search "imatin b" [Supplementary Concept]  | 7398           |
| #3           | Search imatinib or glivec or gleevec   | 10667          |
| #4           | Search #2 OR #3  | 10667          |
| #5           | Search "bone cancer" OR "cancer of the bone" OR "bone carcinoma" OR "chondrosarcoma" OR "chordoma" OR "osteosarcoma" | 31527          |
| #6           | Search #1 OR #5  | 117579         |
| #7           | Search #4 AND #6   | 114            |

Tabela 14. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 14.05.2014 r.)

| Wyszukiwanie | Kwerenda  | Liczba wyników |
|--------------|---|----------------|
| #1           | MeSH descriptor: [Bone Neoplasms] explode all trees   | 1047           |
| #2           | MeSH descriptor: [Chordoma] explode all trees   | 7              |
| #3           | MeSH descriptor: [Osteosarcoma] explode all trees   | 190            |
| #4           | MeSH descriptor: [Chondrosarcoma] explode all trees   | 9              |
| #5           | #1 or #2 or #3 or #4  | 1092           |
| #6           | "bone cancer" or "cancer of the bone" or "bone carcinoma" or "chondrosarcoma" or "chordoma" or "osteosarcoma" | 343            |
| #7           | #5 or #6  | 1277           |
| #8           | imatinib or glivec or gleevec   | 535            |
| #9           | #7 and #8   | 2              |

Tabela 15. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania 14.05.2014 r.)

| Wyszukiwanie | Kwerenda  | Liczba wyników |
|--------------|---|----------------|
| 1            | imatinib/   | 27492          |
| 2            | (imatinib or glivec or gleevec).af.   | 28454          |
| 3            | 1 or 2  | 28454          |
| 4            | bone tumor/   | 13408          |
| 5            | chordoma/   | 2874           |
| 6            | osteosarcoma/   | 17592          |
| 7            | chondrosarcoma/   | 6227           |
| 8            | 4 or 5 or 6 or 7  | 34857          |
| 9            | ("bone cancer" or "cancer of the bone" or "bone carcinoma" or "chondrosarcoma" or "chordoma" or "osteosarcoma").af.   | 37105          |
| 10           | 8 or 9  | 46705          |
| 11           | 3 and 10  | 453            |
| 12           | limit 11 to (human and embase)  | 428            |
| 13           | limit 12 to (meta analysis or "systematic review")  | 9              |
| 14           | limit 12 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) | 134            |
| 15           | 13 or 14  | 137            |

## 9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań

