



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

**Imatynib we wskazaniu ICD-10 C30.0:  
nowotwory złośliwe jamy nosowej  
– program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii  
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-23/2014

Warszawa, 31 lipca 2014 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTM</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia zlecenia .....	8
2.2. Problem zdrowotny.....	8
2.2.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	9
2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	9
2.3.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	9
2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	9
2.3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	10
2.4. Interwencje oceniane i komparatory .....	10
2.4.1. Interwencje.....	10
2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	10
2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	11
2.4.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena.....	11
2.4.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	11
2.4.2. Komparatory .....	12
2.4.2.1. Interwencje podlegające wcześniejszej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	12
<b>3. Opinie ekspertów.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....</b>	<b>14</b>
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	14
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	14
<b>5. Finansowanie ze środków publicznych .....</b>	<b>15</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	15
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	16
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	17
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>18</b>
6.1. Analiza kliniczna.....	18
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	18
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	18
6.1.2.1. Opracowania wtórne .....	18
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie badań pierwotnych .....	18
6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	22
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	25

---

6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	26
<b>7.</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>27</b>
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	27
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	27
<b>8.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>29</b>
<b>9.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>29</b>

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (dd.mm.rrrr) i znak pisma zlecającego

- 08.07.2014; MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14
- 

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Imatynib we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C30.0
- 

Typ zlecenia

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

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

- programów zdrowotnych

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- 

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)

- ICD-10: C30.0
- 

Wnioskodawca (pierwotny)

- nie dotyczy
-

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

---

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)

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

Producenci / podmioty odpowiedzialne dla komparatorów

- Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
  - Lipomed GmbH
  - Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
  - medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia zlecenia

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 C30.0**.

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 07.07.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **15 sierpnia 2014 r.**

Źródło: korespondencja

### 2.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

ICD-10 C30 Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego

ICD-10 C30.0 Jama nosowa

Włączenie: Chrzątka nosa, Małżowina nosowa, Nos wewnętrzny, Przegroda nosa, Przedśionek nosa

Wyłączenie: kość nosowa (C41.0), nos BNO (C76.0), opuszka węchowa (C72.2), tylny brzeg przegrody nosa i nozdrza tylne (C11.3), skóra nosa (C43.3)

Źródło: [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=97](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=97) (data dostępu: 11.07.2014 r.)

#### Charakterystyka

Wnętrze nosa jest podzielone przegrodą nosową na dwie jamy. W każdej z nich można wyróżnić przedśionek nosa oraz właściwą jamę nosową. Jama nosowa sięga od zastawki wewnętrznej nosa (na granicy przedśionka i jamy) do nozdrzy tylnych. Jamę nosową wyściela błona śluzowa.

Do nowotworów które mogą wystąpić w obrębie jamy nosowej należą m.in.:

- raki płaskonabłonkowe, które wywodzą się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego;
- raki gruczołowe, które wywodzą się z nabłonka gruczołowego ślinianek (gruczolakorak, rak gruczołowato-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy)
- czerniaki, które wywodzą się z melanocytów w nabłonku;
- chłoniaki, które wywodzą się z limfocytów (chłoniak nosowy z komórek T/NK);
- nerwiak węchowy zarodkowy, który wywodzi się z nabłonka węchowego;
- mięsaki, które wywodzą się z tkanek innych niż nabłonkowe (np. chrząstka, małżowina);
- raki niezróżnicowane.

Imatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, wykazującym aktywność w szczególności kinaz BCR-ABL, c-KIT, oraz PDGF. Spośród powyżej wymienionych nowotworów, z wykazujących ekspresję w/w genów, możliwym do zakwalifikowania w kodzie ICD-10 C30.0 wydaje się być jedynie czerniak błony śluzowej.

Czerniaki skóry, które są najczęściej występującymi rodzajami czerniaków złośliwych kwalifikuje się do kodu ICD-10 C43 tj. czerniak złośliwy skóry. Wydaje się, iż w/w kod ICD-10 nie obejmuje czerniaków błony śluzowej. Za takim wnioskiem przemawiają m.in. opinia eksperta klinicznego ( ) oraz dostępne publikacje naukowe z dziedziny epidemiologii (np. Koomen 2010).



## 2.2.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert	Wskazane skutki następstw choroby lub stanu zdrowia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przedwczesny zgon</li> <li>• niezdolność do samodzielnej egzystencji</li> <li>• niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)</li> <li>• przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba</li> <li>• obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej</li> </ul>

## 2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.3.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela 2. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Ekspert	Istotność wnioskowanej technologii medycznej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia,</li> <li>• zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi,</li> <li>• poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość</li> </ul>

### 2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych

#### **Ipilimumab**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC11.

#### Wskazania

Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych.

#### Dawkowanie

Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej.

Produktu leczniczego YERVOY nie należy stosować u dzieci poniżej 18. roku życia.

#### Mechanizm działania

Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadząc do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni, poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorem są limfocyty T.

Źródło: ChPL Yervoy

#### **Dakarbazyna**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AX04.

#### Wskazania

Leczenie pacjentów z czerniakiem złośliwym przerzutowym.

Inne wskazania do stosowania dakarbazyny jako elementu chemioterapii skojarzonej to:

– zaawansowana choroba Hodgkina,

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

– zaawansowane mięsaki tkanek miękkich u dorosłych (z wyjątkiem międzybłoniaka i mięsaka Kaposiego).

#### Dawkowanie

##### Czerniak złośliwy

W monoterapii dakarbazynę stosuje się we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 200-250 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych. Alternatywnie można podawać dakarbazynę w krótkiej infuzji dożylnej trwającej 15 do 30 minut. Można również podać dakarbazynę w dawce 850 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę pierwszego dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylnej.

#### Mechanizm działania

Dakarbazyna jest lekiem cytotoksycznym. Działanie przeciwnowotworowe jest wynikiem hamowania wzrostu komórek niezależnie od fazy cyklu komórkowego oraz blokowania syntezy DNA. Wykazano również, że lek ten ma działanie alkilujące, a ponadto może wpływać na szereg innych mechanizmów cytostatycznych.

Uważa się, że dakarbazyna jako taka nie wykazuje działania przeciwnowotworowego. Jednak w wyniku demetylacji mikrosomalnej ulega ona szybkiej przemianie do 5-amino-imidazolo-4-karboksamidu i kationu metylowego, który odpowiada za działanie alkilujące leku.

Źródło: ChPL Detimedac, ChPL Dacarbazin Teva

### 2.3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Charakterystyka	Oszacowanie
[REDACTED]	Zapadalność	Wg KRN na C30 zachorowało w 2011 roku 166 osób, czerniak błony śluzowej nosa stanowi 2-4 przypadki
	Chorobowość	Czerniak błony śluzowej nosa, biorąc pod uwagę złe rokowanie to 5-6 przypadków

## 2.4. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.4.1. Interwencje

#### 2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Substancja czynna	Imatynib
Grupa farmakoterapeutyczna	Inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej
Kod ATC	L01XE01
Postać	Kapsułka twarda
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Imatynib jest 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.

Źródło: ChPL Glivec

### 2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Glivec jest 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 $\alpha$ .

Nie oceniano wpływu produktu leczniczego Glivec na wynik transplantacji szpiku.

Glivec jest wskazany w

- 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.

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność produktu leczniczego Glivec została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz na podstawie okresu przeżycia bez wznowy w leczeniu adjuwantowym GIST. Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone. Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

Źródło: ChPL Glivec

Zgodnie z obwieszczeniem Prezesa URPL z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP, w Polsce dostępne są, poza oryginalnym preparatem imatynibu – lekiem Glivec, również następujące leki generyczne: Imakrebin, Imatenil, Imatinib Generics, Imatinib Glenmark, Imatinib Polfa, Imatinib Zentiva, Imavec, Kinacel, Leutipol, Leuzek, Meaxin, Nibix, Telux, Imatinib Accord, Imatinib Actavis, Imatinib medac, Imatinib Teva. Preparaty generyczne imatynibu różnią się od leku oryginalnego zakresem zarejestrowanych wskazań (zakres ten jest większy dla leku oryginalnego).

### 2.4.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Wskazanie dotyczy kodu ICD-10 C30.0 tj. nowotworów złośliwych jamy nosowej.

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

Zastosowanie imatynibu we wskazaniu ICD-10 C30.0 nie było do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

Z danych NFZ otrzymanych w odpowiedzi na pismo znak AOTM-OT-431-22(11)/KSE/2014, z dnia 23 kwietnia 2014 r., wynika iż płatnik publiczny nie refundował imatynibu (0 zgód, 1 wniosek) we wnioskowanym wskazaniu w ramach procedury chemioterapia niestandardowa.

## 2.4.2. Komparatory

**Tabela 5. Komparatory wg ekspertów klinicznych**

Technologia	
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej może zastąpić wnioskowaną technologię</b>	W I linii terapii brak jest standardowych opcji leczenia zaawansowanych (nieresekcyjnych lub przerzutowych) czerniaków błony śluzowej. Z wnioskowaną terapią może być porównywana jedynie chemioterapia oparta na dakarbazynie, której skuteczność jest minimalna.
<b>Najtańsza technologia medyczna stosowana w Polsce</b>	Nie ma standardowych opcji do porównań w przerzutowym czerniaku błon śluzowych, w II linii ipilimumab.
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą</b>	W I linii na podstawie doniesień z piśmiennictwa najskuteczniejsze wydają się inhibitory KIT dla czerniaków jamy nosa KIT+.
<b>Technologia medyczna rekomendowana przez wytyczne kliniczne uznawane w Polsce</b>	Imatynib jest rekomendowany w czerniakach KIT + w zaleceniach NCCN.

### 2.4.2.1. Interwencje podlegające wcześniejszej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Wskazanie ICD-10 C30.0 nie było do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

### 3. Opinie ekspertów

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych

Argumenty	
<p><b>Za finansowaniem ze środków publicznych</b></p>	<p>1. Stosowanie imatynibu w rozpoznaniu C30.0 czyli nowotwory jamy nosowej <b>nie znajduje uzasadnienia z wyjątkiem rozpoznania <u>czerniaka błony śluzowej nosa</u></b> (dla którego nie ma odrębnego kodu ICD-10) z potwierdzoną mutacją <i>KIT</i> w obrębie eksonu 11 lub 13. Przebieg kliniczny czerniaków zlokalizowanych na błonach śluzowych, dłoniach, stopach, a także w miejscach narażonych na przewlekłe działanie promieni słonecznych (CSD, <i>chronic sun damage skin</i>) jest odmienny od tych, które powstają w częściach ciała okresowo ekspozowanych na promieniowanie ultrafioletowe (tułów, kończyny). W tych pierwszych lokalizacjach stwierdza się najczęściej mutacje genu <i>KIT</i>, jednocześnie brak było leczenia ukierunkowanego tych nowotworów.</p> <p>2. Hodi i wsp. Potwierdzili w badaniu II fazy, że przy obecności mutacji <i>KIT</i> leczenie specyficznym inhibitorem (imatynibem) przerzutowych czerniaków wiąże się z jego aktywnością kliniczną. Zbadali oni wyjściowo 213 chorych na zaawansowane czerniaki zlokalizowane na błonach śluzowych, dosiebnych częściach kończyn lub w obrębie CSD i w 50 stwierdzili zaburzenia <i>KIT</i>. Chorzy otrzymywali imatin b w początkowej dawce 400 mg dziennie. Do badania włączono 25 chorych, z czego 24 chorych kwalifikowało się do końcowej oceny. U ośmiu chorych (33%) stwierdzono mutacje <i>KIT</i> czerniaków (33%), w 11 przypadkach (46%) amplifikacje <i>KIT</i> i w 5 (21%) amplifikacje i mutacje. Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,6 miesiąca (zakres 3,7-27,1 miesiąca). Odsetek najlepszych odpowiedzi ogółem (BORR, best overall response rate) wyniósł 29% (21% potwierdzone odpowiedzi) i był związany z obecnością mutacji (54%, czyli 7/13 w przypadku mutacji <i>KIT</i> w porównaniu z 0% przy stwierdzanej jedynie amplifikacji <i>KIT</i>). Całkowity odsetek kontroli choroby wyniósł 50% i również korelował z obecnością mutacji <i>KIT</i> (77% przy mutacjach versus 18% przy amplifikacji). We wnioskach podkreślono, że czerniaki rozwijające się na błonach śluzowych, akralne lub CSD powinny być oceniane pod kątem obecności mutacji <i>KIT</i>. Imatynib wykazuje skuteczność, jedynie przy stwierdzanych mutacjach <i>KIT</i>, nie przy amplifikacjach. Odsetek odpowiedzi (&gt;20%) był podobny do 2 innych grup chorych (Carvajal i wsp.– 25 chorych, BORR 16%; Guo i wsp.– 43 chorych, BORR 23,3%, niektóre odpowiedzi trwające ponad rok). Odpowiedzi wystąpiły jedynie u chorych, w których stwierdzano mutacje w obrębie eksonu 11 lub 13 <i>KIT</i>. Oceniając te 3 badania łącznie wśród 53 chorych na czerniaki ze stwierdzanymi mutacjami w eksonach 11 lub 13 <i>KIT</i> obserwowano odpowiedzi w 21 przypadkach (40%), co jest zbliżone do wyników obserwowanych podczas terapii inhibitorami BRAF.</p> <p>3. Biorąc pod uwagę rzadkość czerniaków błon śluzowych w populacji rasy kaukaskiej (około 1% wszystkich czerniaków) i fakt, że obecność mutacji <i>KIT</i> dotyczy jedynie około 20% tej populacji, istnieje trudność w przeprowadzeniu istotnych liczebnie badań III fazy (populacja takich chorych w Polsce rocznie to 3-4 pacjentów), zastosowanie imatynibu w czerniakach z obecnością mutacji <i>KIT</i> jest przedmiotem zaleceń amerykańskich (NCCN) i polskich, a biorąc pod uwagę skuteczność porównywalną z leczeniem inhibitorami BRAF w odpowiedniej populacji BRAF+ (która jest refundowana) terapia imatynibem w czerniakach błony śluzowej (w tym nosa) z obecnością mutacji <i>KIT</i> powinna być refundowana ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>4. Zaburzenia szlaku <i>KIT</i> stanowią podstawowy patomechanizm powstawania części czerniaków błon śluzowych (w tym nosa).</p> <p>5. W pierwszej linii terapii brak innych standardowych opcji terapeutycznych w zaawansowanych czerniakach błon śluzowych (ipilimumab jest dostępny w II linii).</p>
<p><b>Przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b></p>	<p>1. Brak dużych liczebnie badań w czerniakach błon śluzowych z obecnością mutacji <i>KIT</i> co wynika z rzadkości tego nowotworu.</p> <p>2. Nie ma żadnych dowodów na skuteczność imatynibu w leczeniu innych rozpoznań z kręgu ICD-10 C30 poza czerniakiem <i>KIT+</i></p>
<p><b>Stanowisko własne</b></p>	<p>Imatynib powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu jedynie zaawansowanych (nieresekcyjnych lub przerzutowych) czerniaków błony śluzowej nosa pod warunkiem potwierdzenia obecności mutacji <i>KIT</i> w eksonie 11 lub 13. Wyniki badań klinicznych i serii chorych wskazują na istotną aktywność inhibitorów <i>KIT</i> w tej grupie nowotworów; nie ma innych wskazań do refundacji imatynibu w innych wskazaniach z grupy C30.0. Niezbędnym elementem kwalifikacji do terapii jest konsultacja wielospecjalistyczna w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog) – leczenie imatynibem przyjmowanym do progresji choroby</p>

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania imatynibu we wskazaniu ICD-10 C30.0 przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji następujących towarzystw naukowych: PUO, NCCN, ESMO.

W pierwszym kroku poszukiwano wytycznych dotyczących nowotworów głowy i szyi (head and neck cancers), a następnie również wytycznych dotyczących czerniaków (melanoma).

Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii

Organizacja, rok	Treść wytycznych
NCCN 2014	<p><u>Nowotwory głowy i szyi</u></p> <p>Terapia systemowa stosowana w czerniakach skóry jest rekomendowana również w czerniakach błon śluzowych. Dane wskazują, że inhibitory c-KIT (np. <b>imatynib</b>) mogą być użyteczne u wybranych pacjentów z przerzutowym czerniakiem błon śluzowych u których występują mutacje c-KIT (tj. mutacje w eksonie 11 lub eksonie 13).</p> <p><u>Czerniaki</u></p> <p>W chorobie rozsianej można być stosować terapię systemową, udział w badaniu klinicznym lub opiekę paliatywną. Dodatkowo u pacjentów z objawami można zastosować paliatywną resekcję i/lub naświetlanie. Dostępnych jest kilka opcji terapii systemowej. Preferowane są: ipilimumab, wemurafenib lub dabrafenib lub dabrafenib + trematenib u pacjentów z mutacją V600 BRAF, udział w badaniu klinicznym, terapia wysokimi dawkami IL-2.</p> <p>Inne opcje to: monoterapia trametinibem, <b>imatynib</b> w nowotworach z mutacjami c-KIT, dakarbazyna, temozolomid, nab-paklitaksel, chemio lub biochemioterapia oparta na dakarbazynie lub temozolomidzie (zawierająca ciplatynę i winblastynę z lub bez IL-2 czy interferonu alfa), paklitaksel jako monoterapia lub w skojarzeniu z karboplatyną.</p> <p>W przypadku terapii celowanych, niezbędna jest wcześniejsza selekcja pacjentów, którzy mogą uzyskać korzyść kliniczną.</p>
PUO 2013	<p><u>Czerniaki skóry</u></p> <p>„Obecnie wiadomo, że określone podtypy czerniaków są związane ze specyficznymi mutacjami (np. w genie KIT – czerniaki pod paznokciowe lub błon śluzowych). (...) W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją KIT obserwowano aktywność <b>inhibitorów kinazy KIT</b>.”</p>
ESMO 2010, 2012	Brak informacji dot. imatynibu.

### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania imatynibu we wskazaniu ICD-10 C30.0 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

Walia – <http://www.awmsg.org/>

Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

Kanada – <http://www.cadth.ca/>

Francja – <http://www.has-sante.fr/>

Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Australia – <http://www.health.gov.au>

Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.07.2014 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *imatynib*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania imatynibu we wnioskowanym wskazaniu.



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 56), imatynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w:

- programie lekowym „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”,
- w ramach leków stosowanych w chemioterapii, we wskazaniach:
  - C92.1 – „przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+)”
  - C44; C49 – „zaawansowany włókniakomięsak guzowaty skóry w przypadku udokumentowanej obecności rearanżacji chromosomów 17 i 22 w zakresie genów COL1A1/PDGFB”
  - C91.0 – „ostra białaczka limfoblastyczna z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia (ALL Ph+)”

Tabela 8. Refundacja produktów leczniczych zawierających imatynib

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego; grupa limitowa 1064.0, Imatynib</b>							
Glivec, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909990001057	4 488,00	4 712,40	4 712,40	bezpłatne	0,00
Glivec, tabl. powł., 400 mg	90 tabl.	5909990010349	26 928,00	28 274,40	28 274,40	bezpłatne	0,00
<b>Leki stosowane w chemioterapii; grupa limitowa 1064.1, Imatynib -2</b>							
Glivec, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909990001057	4 488,00	4 712,40	2 211,30	bezpłatne	0,00
Glivec, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909990001071	8 975,99	9 424,79	4 422,60	bezpłatne	0,00
Imakrebin, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909991041151	3 024,00	3 175,20	2 211,30	bezpłatne	0,00
Imakrebin, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	5909991041236	6 048,00	6 350,40	4 422,60	bezpłatne	0,00
Imatenil, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909991050047	2 467,80	2 591,19	2 211,30	bezpłatne	0,00
Imatenil, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	5909991050085	4 936,68	5 183,51	4 422,60	bezpłatne	0,00
Imatin b Actavis, kaps. twarde, 100 mg	120 szt.	5909991072445	4 914,00	5 159,70	4 422,60	bezpłatne	0,00
Imatinib Polfa, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	5909991060725	2 484,00	2 608,20	2 211,30	bezpłatne	0,00
Imatinib Polfa, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	5909991060749	4 914,00	5 159,70	4 422,60	bezpłatne	0,00
Imatinib Teva, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909991025793	3 141,60	3 298,68	2 211,30	bezpłatne	0,00
Imatinib Teva, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	5909991025946	6 283,20	6 597,36	4 422,60	bezpłatne	0,00
Imatinib Zentiva, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909991074005	2 462,40	2 585,52	2 211,30	bezpłatne	0,00
Imatinib Zentiva, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909991074029	4 914,00	5 159,70	4 422,60	bezpłatne	0,00
Imatinib medac, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	4037353015463	2 041,20	2 143,26	2 143,26	bezpłatne	0,00
Imatinib medac, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	4037353015470	4 082,40	4 286,52	4 286,52	bezpłatne	0,00
Leutipol, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909991091828	2 052,00	2 154,60	2 154,60	bezpłatne	0,00
Leutipol, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909991091880	4 104,00	4 309,20	4 309,20	bezpłatne	0,00
Meaxin, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909991053895	2 106,00	2 211,30	2 211,30	bezpłatne	0,00
Meaxin, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909991053963	4 266,00	4 479,30	4 422,60	bezpłatne	0,00
N bix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	5909991051181	2 160,00	2 268,00	2 211,30	bezpłatne	0,00
N bix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	5909991051259	4 320,00	4 536,00	4 422,60	bezpłatne	0,00
Telux, kaps., 100 mg	60 szt.	5909991061098	2 970,00	3 118,50	2 211,30	bezpłatne	0,00
Telux, kaps., 400 mg	30 szt.	5909991061128	5 940,00	6 237,00	4 422,60	bezpłatne	0,00

Źródło: MZ 24.06.2014

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

Pismem z dnia 23 kwietnia 2014 r., znak AOTM-OT-431-22(11)/KSE/2014, 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 C30.0 wg ICD-10. Otrzymane dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Refundacja imatynibu w ramach procedury chemioterapia niestandardowa (CHN) we wskazaniu C30.0**

Produkt leczniczy	Rok	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczenia
GLIVEC	2014	1	1	0	0,00 zł

Wg przekazanych danych w roku 2014 jeden pacjent złożył wniosek na leczenie imatynibem w ocenianym wskazaniu, na który nie wydano zgody.

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

Następujące komparatory zostały wskazane przez eksperta klinicznego: w I linii – chemioterapia oparta na dakarbazynie, w II linii – ipilimumab.

W chwili obecnej ipilimumab jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w programie lekowym „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)”, natomiast dakarbazyna jest dostępna w ramach leków stosowanych w chemioterapii, w tym we wskazaniu ICD-10 C30.0.

Inne substancje dostępne w ramach leków stosowanych w chemioterapii we wskazaniu C30.0 to: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Wykaz refundowanych leków zawierających w/w substancje przedstawiono w załączniku.

**Tabela 10. Refundacja produktów leczniczych zawierających ipilimumab i dakarbazynę**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego; grupa limitowa 1124.0, Iplimumab</b>							
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990872442	18 443,16	19 365,32	19 365,32	bezpłatne	0,00
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990872459	73 773,72	77 462,41	77 462,41	bezpłatne	0,00
<b>Leki stosowane w chemioterapii; grupa limitowa 1012.0, Dacarbazinum</b>							
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol. a 100 mg	5909990466924	196,73	206,57	162,76	bezpłatne	0,00
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol. a 200 mg	5909990467020	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0,00
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0,00
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0,00
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0,00
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	77,5	81,38	81,38	bezpłatne	0,00

Źródło: MZ 24.06.2014



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

Przeszukano następujące strony z wykazami produktów leczniczych:

- [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) (Czechy),
- [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) (Słowacja),
- [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (Kanada),
- [www.pbs.gov.au](http://www.pbs.gov.au) (Australia),
- [www.pharmac.govt.nz](http://www.pharmac.govt.nz) (Nowa Zelandia)

W toku wyszukiwania (28.07.2014 r.) nie odnaleziono na w/w stronach informacji, aby produkty lecznicze zawierające imatynib były refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W pierwszym etapie analizy przyjęto następujące kryteria włączenia badań do analizy:

- Populacja – pacjenci z nowotworami w obrębie jamy nosowej
- Interwencja – imatynib
- Komparator – brak / dowolny
- Punkty końcowe – istotne klinicznie (tj. odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa)
- Rodzaj badań – przeglądy systematyczne, badania kliniczne
- Inne – publikacje w języku polskim bądź angielskim, w formie pełnotekstowej

Dnia 17.07.2014 r. przeszukano bazy medyczne Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library (Wiley) przy zastosowaniu kwerendy *imatynib* AND *nasal cavity*. Nie odnaleziono publikacji, które spełniały kryteria włączenia do analizy zgodne z problemem decyzyjnym.

W związku z brakiem badań spełniających kryteria włączenia zdecydowano się przeprowadzić ponowne wyszukiwanie z przyjęciem następujących kryteriów:

- Populacja – pacjenci z nowotworami błony śluzowej
- Interwencja – imatynib
- Komparator – brak / dowolny
- Punkty końcowe – istotne klinicznie (tj. odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa)
- Rodzaj badań – przeglądy systematyczne, badania kliniczne
- Inne – publikacje w języku polskim bądź angielskim, w formie pełnotekstowej

Dnia 25.07.2014 r. przeszukano bazy medyczne Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library (Wiley) przy zastosowaniu kwerendy *imatynib* AND *mucosal melanoma*. Odnaleziono 3 publikacje, które spełniały kryteria włączenia do analizy (Carvajal 2011, Guo 2011, Hodi 2013).

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono.

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

###### Badanie Carvajal 2011

###### Kryteria włączenia:

Wiek  $\geq$  18 r.ż.; przerzutowy czerniak z błon śluzowych, akralny lub z obszarów chronicznie uszkodzonej promieniami UV skóry, z mutacjami lub amplifikacją KIT; ECOG 0-2; oczekiwana długość życia  $\geq$  3 mies.; zmiany możliwe do zmierzenia wg RECIST; prawidłowe funkcje szpiku, nerek, wątroby. Dozwolone było wcześniejsze leczenie systemowe oraz leczenie stabilnej postaci przerzutów do mózgu.

###### Charakterystyka pacjentów:

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

Do badania włączono 28 pacjentów, w tym 15 kobiet i 13 mężczyzn. Mediana wieku wyniosła 71 lat (zakres 49-88). 27 (96%) pacjentów było rasy białej. Czerniak błon śluzowych dotyczył 13 (46%) pacjentów, czerniak akralny 10 (36%), a pozostałych 5 (18%) chorowało na czerniaka z obszarów chronicznie uszkodzonej promieniami UV skóry. 19 (68%) pacjentów było w stanie sprawności ECOG 0, 8 (28%) w ECOG 1, a 1 (4%) pacjent w ECOG 2. 7 (25%) pacjentów nie otrzymywało wcześniejszej terapii systemowej, 14 (50%) otrzymało jedną linię, a 7 (25%) 2 lub więcej linii.

#### Interwencja:

Imatynib doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie w 6-tygodniowych cyklach do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby. W przypadku wystąpienia toksyczności dawka mogła być zmniejszona najpierw do 400 mg raz dziennie, następnie do 300 mg raz dziennie.

#### Skuteczność:

Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Wyniki skuteczności**

Punkt końcowy	Wynik
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana: 46,3 tyg <sup>^</sup> . (IQR: 28 tyg. – nie osiągnięto)
Czas do progresji (PFS)	Mediana: 12 tyg. (IQR: 6 – 18 tyg.)
Odpowiedź na leczenie (ORR)	CR: 2*, PR: 4*, SD: 12, PD: 7

\* odpowiedzi całkowite trwały 94 (wciąż trwa) i 95 tygodni, 2 trwały (min. 6 tyg.) odpowiedzi częściowe trwały 53 i 89 (wciąż trwa) tygodni

<sup>^</sup> tj. 10,7 mies. (IQR: 6,4 mies. – nie osiągnięto)

#### Bezpieczeństwo:

Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Zdarzenia niepożądane**

Zdarzenie niepożądane	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)	Stopień 3 do 4 n (%)	Ogółem n (%)
<b>Toksyczność niehematologiczna</b>				
Zmęczenie	2 (7)	0 (0)	2 (7)	15 (54)
Nudności	1 (4)	0 (0)	1 (4)	15 (54)
Obrzęk okołoooczdowy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (50)
Wysypka	1 (4)	0 (0)	1 (4)	14 (50)
Obrzęk kończyn dolnych	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (36)
Biegunka	1 (4)	0 (0)	1 (4)	9 (32)
Świąd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (32)
Wymioty	1 (4)	0 (0)	1 (4)	8 (29)
Ból brzucha	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (18)
Wzrost kreatyniny	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (18)
Brak łaknienia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)
Suchość skóry	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)
Neuropatia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)
Wzrost wagi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)
Ból stawów	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11)
Odwodnienie	1 (4)	0 (0)	1 (4)	3 (11)
Zaburzenie smaku	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11)
Zaburzenia widzenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (11)
Rumień wielopostaciowy	2 (7)	0 (0)	2 (7)	2 (7)
Hipofosfatemia	1 (4)	0 (0)	1 (4)	1 (4)
<b>Toksyczność hematologiczna</b>				

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

Hemoglobina	3 (11)	0 (0)	3 (11)	17 (61)
Leukocyty	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (36)
Limfopenia	5 (18)	0 (0)	5 (18)	7 (25)
Płytki krwi	0 (0)	1 (4)	1 (4)	7 (25)

### Badanie Guo 2011

#### Kryteria włączenia:

Wiek od 18 do 80 r.ż.; potwierdzony histologicznie lub klinicznie/radiologicznie przerzutowy czerniak (wykazujący mutacje i/lub zwiększenie liczby kopii genu c-Kit), ECOG 0-1; oczekiwana długość życia  $\geq$  6 mies.; zmiany możliwe do zmierzenia wg RECIST; brak niestabilnych lub progresywnych przerzutów do mózgu; prawidłowe funkcje szpiku, nerek, wątroby (w tym WBC  $>$  3 000/L, ANC  $>$  1 500/L, płytki  $>$  100 000/L, kreatynina  $<$  2 x ULN, bilirubina  $<$  1,5 x ULN, AST  $<$  2,5 x ULN, ALT  $<$  5,0. x ULN, międzynarodowy współczynnik znormalizowany  $<$  1,5 x ULN, czas częściowej tromboplastyny  $<$  1,0 x ULN.

#### Charakterystyka pacjentów:

Do badania włączono 43 pacjentów, w tym 23 kobiet i 20 mężczyzn. Mediana wieku wyniosła 57 lat (zakres 27-76). Czerniak błon śluzowych dotyczył 11 (26%) pacjentów, czerniak akralny 21 (49%). 23 (53%) pacjentów było w stanie sprawności ECOG 0, a 20 (47%) w ECOG 1. Choroba była w stadium M1c u 31 (72%) pacjentów, w stadium M1a u 10 (23%) pacjentów, w stadium M1b u 2 (5%) pacjentów. 5 (12%) pacjentów nie otrzymywało wcześniejszej terapii systemowej, 18 (42%) otrzymało jedną, 17 (39%) dwie, a 3 (7%) więcej niż dwie linie.

#### Interwencja:

Imatynib w dawce 400 mg/dzień do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Dawka mogła zostać zwiększona do 600 mg lub 800 mg na dzień w przypadku progresji choroby.

#### Skuteczność:

Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Wyniki skuteczności**

Punkt końcowy	Wynik
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana: 14,0 mies. (zakres: 10,8 – 17,2 mies.)
Czas do progresji (PFS)	Mediana: 3,5 mies. (zakres: 1,3 – 5,7 mies.)
Odpowiedź na leczenie (ORR)	CR: 0 (0%), PR: 10 (23%), SD: 13 (30%), PD: 20 (47%)

#### Bezpieczeństwo:

Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Zdarzenia niepożądane**

Zdarzenie niepożądane	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)	Stopień 3 do 4 n (%)	Ogółem n (%)
Obrzęk	0 (0)	0 (0)	0 (0)	43 (100)
Zmęczenie	4 (9)	0 (0)	4 (9)	22 (51)
Brak łaknienia	3 (7)	0 (0)	3 (7)	24 (56)
Nudności	2 (5)	0 (0)	2 (5)	16 (37)
Wymioty	1 (2)	0 (0)	1 (2)	3 (7)
Wysypka	2 (5)	0 (0)	2 (5)	9 (21)
Neutropenia	0 (0)	1 (2)	1 (2)	6 (14)
Objawy psychiatryczne	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Infekcja	2 (5)	0 (0)	2 (5)	5 (12)
Podwyższone ALT lub AST	0 (0)	2 (5)	2 (5)	6 (14)
Podwyższona kreatynina	1 (2)	0 (0)	1 (2)	3 (7)
Krwawienie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7)

## Badanie Hodi 2013

### Kryteria włączenia:

Czerniak z błon śluzowych, akralny lub z obszarów chronicznie uszkodzonej promieniami UV skóry (zdefiniowane jako obecność elastozy posłonecznej lub nieprawidłowy (zwiększony) poziom elastyny w górnej lub środkowej części skóry właściwej (określony przed badaniem); nieoperacyjny w stadium III lub IV; ECOG 0-2; prawidłowa funkcja organów wewnętrznych (na które może wpłynąć choroba); mutacja lub amplifikacja KIT (oceniona za pomocą qPCR lub FISH). Wykluczano pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem KIT oraz przerzutami do mózgu.

### Charakterystyka pacjentów:

Do badania włączono 24 pacjentów, w tym 18 kobiet i 6 mężczyzn. Mediana wieku wyniosła 65 lat (zakres 42-84). 19 (79%) pacjentów było rasy białej. Czerniak błon śluzowych dotyczył 17 (71%) pacjentów, czerniak akralny 6 (25%), a 1 (4%) chorował na czerniaka z obszarów chronicznie uszkodzonej promieniami UV skóry. 17 (71%) pacjentów było w stanie sprawności ECOG 0, a 7 (29%) w ECOG 1. Choroba była w stadium M1c u 15 (63%) pacjentów, w stadium M1b u 8 (33%) pacjentów, w stadium M1c u 1 (4%) pacjenta. 13 (54%) otrzymywało wcześniej chemioterapię, a 14 (58%) radioterapię. Mediana ilości wcześniejszych terapii wyniosła 1 (zakres 1-2).

### Interwencja:

Imatynib doustnie w dawce 400 mg raz dziennie do czasu wystąpienia progresji choroby. Dawka mogła zostać zwiększona do 400 mg dwa razy dziennie w przypadku progresji choroby. Jeśli przy dawce 400 mg 2 razy/dzień wystąpiła progresja choroby terapię kończono. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności niehematologicznej stopnia  $\geq 2$  terapię kończono. W przypadku dwóch ponownych wystąpień toksyczności hematologicznej stopnia  $\geq 3$  terapię kończono.

### Skuteczność:

Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki skuteczności

Punkt końcowy	Wynik
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana: 12,5 mies. (95%CI: 8,8 – 18,0 mies.)
Czas do progresji (PFS)	Mediana: 3,7 mies. (95%CI: 2,6 – 5,6 mies.)
Odpowiedź na leczenie (ORR)	CR: 0 (0%), PR: 7 (29%), SD: 5 (21%), PD: 12 (50%)

### Bezpieczeństwo:

Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane (najwyższy stopień\*)

Zdarzenie niepożądane	Pacjent nr	Związek z leczeniem	Status mutacji KIT
<b>Zagrażające życiu (stopień 4)</b>			
Neutrofile	1	Prawdopodobny	Mutacja
Hemoglobina	17	Prawdopodobny	Mutacja
Duszności	19	Mało prawdopodobny	Mutacja
<b>Ciężkie (stopień 3)</b>			
Wysypka / świąd	1	Pewny	Mutacja
Hemoglobina	2	Możliwy	Mutacja
Leukocyty (WBC)	2	Możliwy	Mutacja
Limfopenia	2	Możliwy	Mutacja
Krwawienie w górnym odcinku przewodu pokarmowego	2	Mało prawdopodobny	Mutacja
Niski potas (hipokaliemia)	2	Możliwy	Mutacja
Limfopenia	6	Prawdopodobny	Amplifikacja

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

Niski sód (hiponatremia)	6	Mało prawdopodobny	Amplifikacja
Zmęczenie	8	Nieznany	Amplifikacja
Niedrożność dwunastnicy	12	Brak związku	Mutacja
Zwężenia przewodu pokarmowego	12	Brak związku	Mutacja
Niski potas (hipokaliemia)	12	Brak związku	Mutacja
Ból brzucha	12	Brak związku	Mutacja
Ból kończyn	17	Brak związku	Mutacja
Niedrożność moczowodu	17	Mało prawdopodobny	Mutacja
Hemoglobina	19	Mało prawdopodobny	Mutacja
Kreatynina	19	Brak związku	Mutacja

\* jeśli zdarzenie wystąpiło więcej niż raz przedstawiono tylko te o najwyższej ciężkości

### 6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie toksyczności na podstawie ChPL Glivec.

**Tabela 17. Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych wg ChPL Glivec**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc <sup>1</sup> , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
<i>Rzadko:</i>	Zakażenia grzybicze
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
<i>Rzadko:</i>	Zespół rozpadu guza
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
<i>Często:</i>	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytoza limfopenia, zahamowanie czynności szp ku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
<i>Rzadko:</i>	Niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Często:</i>	Jadłowstręt
<i>Niezbyt często:</i>	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
<i>Rzadko:</i>	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
<i>Często:</i>	Bezsenna
<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Ból głowy <sup>2</sup>
<i>Często:</i>	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
<i>Niezbyt często:</i>	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
<b>Zaburzenia oka</b>	
<i>Często:</i>	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki
<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca <sup>3</sup> , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
<b>Zaburzenia naczyniowe<sup>4</sup></b>	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwawk, krwawk podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy <sup>5</sup> , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha <sup>6</sup>
<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przetykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Niezbyt często:</i>	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczka
<i>Rzadko:</i>	Niewydolność wątroby <sup>8</sup> , martwica wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczyńioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości <sup>9</sup>
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Sztynność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
<i>Rzadko:</i>	Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
<i>Często:</i>	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie masy ciała
<i>Często:</i>	Zmniejszenie masy ciała
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

<sup>1</sup> Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST. <sup>2</sup> Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST. <sup>3</sup> W analizie pacjento-lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. <sup>4</sup> Zaczerwienienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC). <sup>5</sup> Wyсіk opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. <sup>6,7</sup> Ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST. <sup>8</sup> Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem. <sup>9</sup> Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.



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

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych w których porównywano stosowanie imatynibu z technologiami alternatywnymi we wnioskowanym wskazaniu, odstąpiono od przeprowadzenia porównawczej analizy ekonomicznej.

Oszacowano koszty i efekty zdrowotne stosowania imatynibu w oparciu o następujące założenia:

- populacja – pacjenci zgodni z badaniem Hodi 2013;
- skuteczność – uwzględniono wyniki badania Hodi 2013 w zakresie PFS i OS;
- efekty – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji;
- koszty – uwzględniono jedynie koszty leków;
- koszt leku – 0,7854 zł/mg (koszt leku Glivec zgodnie z wykazem leków refundowanych);
- dawkowanie – 400 mg/dzień;
- przerywanie leczenia – tylko w przypadku progresji lub zgonu;
- dyskontowanie – zgodnie z wytycznymi AOTM;
- horyzont – przyjęto horyzont 5 lat (60 miesięcy);
- efekty szacowano w oparciu o dopasowane krzywe weibulla (patrz rys. poniżej)

Rysunek 1. Krzywe Weibulla dopasowane do OS i PFS – badanie Hodi 2013

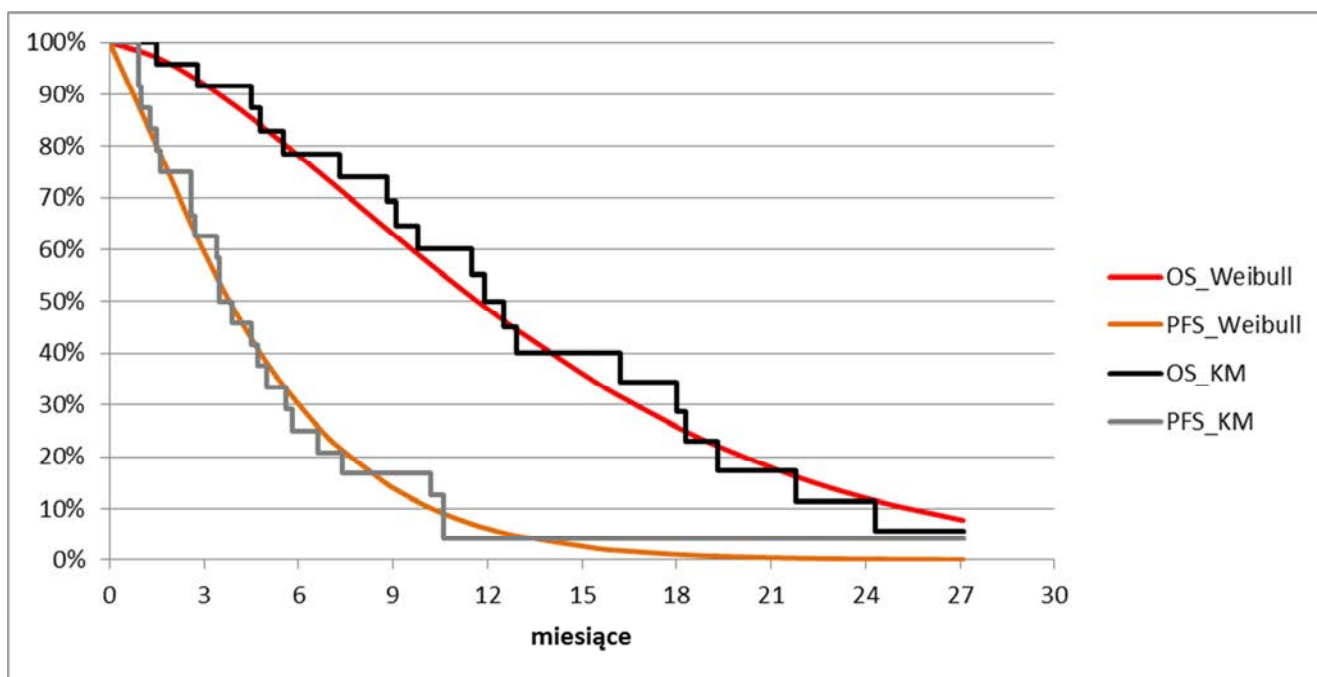


Tabela 18. Wyniki analizy kosztów konsekwencji

Wynik	Wartość
OS [lata]	1,08
PFS [lata]	0,40
Koszt [zł]	45 558

Według przeprowadzonych oszacowań, pacjenci w analizowanej populacji uzyskują średnio 1,08 roku życia przy koszcie imatynibu wynoszącym 45,5 tys. zł.

### 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Obecnie płatnik publiczny nie ponosi kosztów refundacji imatynibu we wskazaniu ICD-10 C30.0 w ramach procedury chemioterapia niestandardowa (patrz dane NFZ).

Oszacowanie maksymalnych możliwych wydatków płatnika publicznego na refundację imatynibu w rozpoznaniu C30.0 wg ICD-10 stosowanego w ramach procedury chemioterapia niestandardowa oparto o następujące założenia:

- liczba pacjentów – 6 pacjentów rocznie (na podstawie opinii eksperta);
- średni czas leczenia – 6 miesięcy (na podstawie opinii eksperta);
- dawkowanie – 400 mg/dzień (na podstawie opinii eksperta);
- koszt leku – 0,7854 zł/mg (koszt refundacji leku Glivec zgodnie z wykazem leków refundowanych);
- uwzględniono jedynie koszty leku;
- wszyscy pacjenci uzyskują zgody na leczenie.

Przy w/w założeniach potencjalny maksymalny roczny koszt ponoszony na refundację imatynibu może wynosić 344 240,82 zł. Jest to jednocześnie maksymalna potencjalna roczna oszczędność w przypadku usunięcia świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Wariant minimalny jest zgodny z aktualną wielkością refundacji ocenianego świadczenia (tj. 0,00 zł rocznie na podstawie danych NFZ) i wskazuje na brak oszczędności płatnika publicznego.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

- „Stosowanie imatynibu w rozpoznaniu C30.0 czyli nowotwory jamy nosowej **nie znajduje uzasadnienia z wyjątkiem rozpoznania czerniaka błony śluzowej nosa** (dla którego nie ma odrębnego kodu ICD-10) z potwierdzoną mutacją *KIT* w obrębie eksonu 11 lub 13. Przebieg kliniczny czerniaków zlokalizowanych na błonach śluzowych, dłoniach, stopach, a także w miejscach narażonych na przewlekłe działanie promieni słonecznych (CSD, *chronic sun damage skin*) jest odmienny od tych, które powstają w częściach ciała okresowo eksponowanych na promieniowanie ultrafioletowe (tułów, kończyny). W tych pierwszych lokalizacjach stwierdza się najczęściej mutacje genu *KIT*, jednocześnie brak było leczenia ukierunkowanego tych nowotworów.
- Hodi i wsp. Potwierdzili w badaniu II fazy, że przy obecności mutacji *KIT* leczenie specyficznym inhibitorem (imatynibem) przerzutowych czerniaków wiąże się z jego aktywnością kliniczną. Zbadali oni wyjściowo 213 chorych na zaawansowane czerniaki zlokalizowane na błonach śluzowych, dosiebnych częściach kończyn lub w obrębie CSD i w 50 stwierdzili zaburzenia *KIT*. Chorzy otrzymywali imatinib w początkowej dawce 400 mg dziennie. Do badania włączono 25 chorych, z czego 24 chorych kwalifikowało się do końcowej oceny. U ośmiu chorych (33%) stwierdzono mutacje *KIT* czerniaków (33%), w 11 przypadkach (46%) amplifikacje *KIT* i w 5 (21%) amplifikacje i mutacje. Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,6 miesiąca (zakres 3,7-27,1 miesiąca). Odsetek najlepszych odpowiedzi ogółem (BORR, best overall response rate) wyniósł 29% (21% potwierdzone odpowiedzi) i był związany z obecnością mutacji (54%, czyli 7/13 w przypadku mutacji *KIT* w porównaniu z 0% przy stwierdzanej jedynie amplifikacji *KIT*). Całkowity odsetek kontroli choroby wyniósł 50% i również korelował z obecnością mutacji *KIT* (77% przy mutacjach versus 18% przy amplifikacji). We wnioskach podkreślono, że czerniaki rozwijające się na błonach śluzowych, akralne lub CSD powinny być oceniane pod kątem obecności mutacji *KIT*. Imatynib wykazuje skuteczność, jedynie przy stwierdzanych mutacjach *KIT*, nie przy amplifikacjach. Odsetek odpowiedzi (>20%) był podobny do 2 innych grup chorych (Carvajal i wsp.– 25 chorych, BORR 16%; Guo i wsp.– 43 chorych, BORR 23,3%, niektóre odpowiedzi trwające ponad rok). Odpowiedzi wystąpiły jedynie u chorych, w których stwierdzano mutacje w obrębie eksonu 11 lub 13 *KIT*. Oceniając te 3 badania łącznie wśród 53 chorych na czerniaki ze stwierdzanymi mutacjami w eksonach 11 lub 13 *KIT* obserwowano odpowiedzi w 21 przypadkach (40%), co jest zbliżone do wyników obserwowanych podczas terapii inhibitorami BRAF.
- Biorąc pod uwagę rzadkość czerniaków błon śluzowych w populacji rasy kaukaskiej (około 1% wszystkich czerniaków) i fakt, że obecność mutacji *KIT* dotyczy jedynie około 20% tej populacji, istnieje trudność w przeprowadzeniu istotnych liczebnie badań III fazy (populacja takich chorych w Polsce rocznie to 3-4 pacjentów), zastosowanie imatynibu w czerniakach z obecnością mutacji *KIT* jest przedmiotem zaleceń amerykańskich (NCCN) i polskich, a biorąc pod uwagę skuteczność porównywalną z leczeniem inhibitorami BRAF w odpowiedniej populacji BRAF+ (która jest refundowana) terapia imatynibem w czerniakach błony śluzowej (w tym nosa) z obecnością mutacji *KIT* powinna być refundowana ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej.
- Zaburzenia szlaku *KIT* stanowią podstawowy patomechanizm powstawania części czerniaków błon śluzowych (w tym nosa).
- W pierwszej linii terapii brak innych standardowych opcji terapeutycznych w zaawansowanych czerniakach błon śluzowych (ipilimumab jest dostępny w II linii).”

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM 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 C30.0.

#### Problem zdrowotny

we wskazaniu nowotwory złośliwe jamy nosowej (ICD-10 C30.0)

Rozpoznanie ICD-10 C30.0 określa nowotwory jamy nosowej. Wnętrze nosa jest podzielone przegrodą nosową na dwie jamy. W każdej z nich można wyróżnić przedsionek nosa oraz właściwą jamę nosową. Jama nosowa sięga od zastawki wewnętrznej nosa (na granicy przedsionka i jamy) do nozdry tylnych. Jamę nosową wyściela błona śluzowa.

Imatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, wykazującym aktywność w szczególności kinaz BCR-ABL, c-KIT, oraz PDGF. Spośród powyżej wymienionych nowotworów, z wykazujących ekspresję w/w genów, możliwym do zakwalifikowania w kodzie ICD-10 C30.0 wydaje się być jedynie czerniak błony śluzowej.

Czerniaki skóry, które są najczęściej występującymi rodzajami czerniaków złośliwych kwalifikuje się do kodu ICD-10 C43 tj. czerniak złośliwy skóry. Wydaje się, iż w/w kod ICD-10 nie obejmuje czerniaków błony śluzowej. Za takim wnioskiem przemawiają m.in. opinia eksperta klinicznego ( ) oraz dostępne publikacje naukowe z dziedziny epidemiologii (np. Koomen 2010).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Według opinii eksperta klinicznego „w I linii terapii brak jest standardowych opcji leczenia zaawansowanych (nieresekcyjnych lub przerzutowych) czerniaków błony śluzowej. Z wnioskowaną terapią może być porównywana jedynie chemioterapia oparta na dakarbazynie, której skuteczność jest minimalna”.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania imatynibu w populacji określonej w zleceniu (C30.0).

Do analizy klinicznej włączono 3 publikacje (Carvajal 2011, Guo 2011, Hodi 2013) w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imatynibu w populacji pacjentów z czerniakiem błon śluzowych.

W badaniu Carvajal 2011 czerniak błon śluzowych dotyczył 13 (46%) pacjentów. W całej populacji w badaniu mediana OS wyniosła: 46,3 tyg. (IQR: 28 tyg. – nie osiągnięto), mediana PFS wyniosła 12 tyg. (IQR: 6 – 18 tyg.). Odpowiedź całkowitą uzyskało 2 pacjentów, częściową 4, stabilizacja choroby wystąpiła u 12 pacjentów a progresja u 7. Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne (zaburzenia poziomu hemoglobiny, ilości płytek krwi, limfopenia).

W badaniu Guo 2011 czerniak błon śluzowych dotyczył 11 (26%) pacjentów. W całej populacji w badaniu mediana OS wyniosła: 14,0 mies. (zakres: 10,8 – 17,2 mies.), mediana PFS wyniosła 3,5 mies. (zakres: 1,3 – 5,7 mies.). Odpowiedź całkowitą uzyskało 0 (0%) pacjentów, częściową 10 (23%), stabilizacja choroby wystąpiła u 13 (30%) pacjentów a progresja u 20 (47%). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia zmęczenie oraz brak łaknienia.

W badaniu Hodi 2013 czerniak błon śluzowych dotyczył 17 (71%) pacjentów. W całej populacji w badaniu mediana OS wyniosła: 12,5 mies. (95%CI: 8,8 – 18,0 mies.), mediana PFS wyniosła 3,7 mies. (95%CI: 2,6 – 5,6 mies.). Odpowiedź całkowitą uzyskało 0 (0%) pacjentów, częściową 7 (29%), stabilizacja choroby wystąpiła u 5 (21%) pacjentów a progresja u 12 (50%). Do ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie (lub na pewno) związanych z leczeniem należały neutropenia, limfopenia, zaburzenia poziomu hemoglobiny, wysypka / świąd.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych w których porównywano stosowanie imatynibu z technologiami alternatywnymi we wnioskowanym wskazaniu, odstąpiono od przeprowadzenia porównawczej analizy ekonomicznej.

Oszacowano koszty i efekty zdrowotne stosowania imatynibu w oparciu o wyniki badania Hodi 2013 oraz koszt leku Glivec zgodny z aktualnym wykazem leków refundowanych. Według przeprowadzonych oszacowań, w dożywotnym horyzoncie czasowym (5 lat) pacjenci w analizowanej populacji uzyskują średnio 1,08 roku życia przy koszcie imatynibu wynoszącym 45,5 tys. zł.

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

Obecnie płatnik publiczny nie ponosi kosztów refundacji imatynibu we wskazaniu ICD-10 C30.0 w ramach procedury chemioterapia niestandardowa (patrz dane NFZ). Potencjalny maksymalny roczny koszt ponoszony na refundację imatynibu może wynosić 344 240,82 zł. Jest to jednocześnie maksymalna potencjalna roczna oszczędność w przypadku usunięcia świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. Wariant minimalny jest zgodny z aktualną wielkością refundacji ocenianego świadczenia (tj. 0,00 zł rocznie na podstawie danych NFZ) i wskazuje na brak oszczędności płatnika publicznego.

## 8. Piśmiennictwo

### Problem decyzyjny

Koomen 2010	Koomen ER et al. Epidemiology of extracutaneous melanoma in the Netherlands. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2010 Jun;19(6):1453-9.
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (11/03/2014) ( <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a> , 18.07.2014 r.)
ChPL Detimedac	Charakterystyka Produktu Leczniczego X (mm.rrrr) ( <a href="http://www.urpl.gov.pl">www.urpl.gov.pl</a> , 18.07.2014 r.)
ChPL Dacarbazin Teva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacarbazin Teva (bd) ( <a href="http://www.urpl.gov.pl">www.urpl.gov.pl</a> , 18.07.2014 r.)
ChPL Glivec	Charakterystyka Produktu Leczniczego X (03/01/2014) ( <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a> , 17.07.2014 r.)

### Rekomendacje kliniczne

NCCN 2014	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ). Head and Neck Cancers. Version 2.2014, 05/30/14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Version 4.2014, 04/22/14
PUO 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. Praca zbiorowa. Redakcja: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha. Via Medica Gdańsk 2013.
ESMO 2010	Grégoire V et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2010 May;21 Suppl 5:v184-6.
ESMO 2012	Dummer R et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2012 Oct;23 Suppl 7:vii86-91

### Badania pierwotne

Carvajal 2011	Carvajal RD et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. <i>JAMA.</i> 2011 Jun 8; 305(22):2327-34.
Guo 2011	Guo J et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. <i>J Clin Oncol.</i> 2011 Jul 20;29(21):2904-9.
Hodi 2013	Hodi FS et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. <i>J Clin Oncol.</i> 2013 Sep 10;31(26):3182-90.

### Inne

MZ 24.06.2014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 56)
---------------	--

## 9. Załączniki

Zał. 1. Wykaz leków refundowanych dostępnych w katalogu chemioterapii we wskazaniu C30.0.