



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

**Glivec<sup>®</sup> (Imatynib) w leczeniu dorosłych  
pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/  
mieloproliferacyjnymi**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0382

Warszawa, luty 2010

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił następujące analizy:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Uwaga analityka:**

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy kosztów- efektywności. Uzasadnił to faktem, że MDS/MPD jest chorobą ultra rzadką, a preparat Glivec® (imatynib) otrzymał status leku sierociego w tym wskazaniu. Niewielka liczba pacjentów (od 24 do 32 pacjentów/ rok) determinuje wg. podmiotu odpowiedzialnego podejście egalitarystyczne, a nie utylitarystyczne.

Zastosowane skróty:

- ABL gen kodujący białko cytoplazmatyczne i jądrowe z rodziny kinaz tyrozynowych
- aCML ang. atypical Chronic Myeloid Leucaemia atypowa przewlekła białaczka szpikowa
- ALL Ph+ ang. acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia positive - ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia
- AOTM Agencja Oceny Technologii Medycznych
- ATC ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System - Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
- BCR- ABL gen kodujący białko wykazujące nieprawidłową, zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej
- Chromosom Philadelphia (PH+) – nieprawidłowa zamiana fragmentów chromosomów 9 i 22 pary nazywana translokacją t(9;22). Dochodzi do połączenia genów BCR i ABL, powstaje gen fuzyjny BCR-ABL
- CEL ang. chronic eosinophilic leukemia - przewlekła białaczka eozynofilowa
- cGy centyGrey – miara pochłonięcia energii promieniowania
- c-kit (kit, SCFR, CD117) ang. stem cell factor receptor – receptor czynnika komórek pnia
- CMML ang. chronic myelomonocyt lekaemia- przewlekła białaczka mielomonocytowa
- CML ang. chronic myeloid leukemia - przewlekła białaczka szpikowa
- CTC ang. Common Toxicity Criteria – ogólne kryteria toksyczności
- DFSP ang. dermatofibrosarcoma protuberans – guzowaty włókniakomięsak
- EMA ang. European Medicines Agency
- ESMO ang. European Society for Medical Oncology
- FISH ang. fluorescent in situ hybridization - fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
- FSDfsp ang. fibrosarcoma-DFSP - włókniakomięsak na podłożu DFSP
- GIST ang. gastrointestinal stromal tumors - nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
- HES ang. hypereosinophilic syndrome -zespół hipereozynofilowy
- ICD-10 ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision - Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
- IMAT ang. imatinib - imatynib (Glivec®)
- JMML ang. juvenile myelomonocyt lekaemia- młodzieńczą białaczkę mielomonocytową
- MDS/MPD ang. myelodysplastic-myeloproliferative - nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne
- NCCN ang. The National Comprehensive Cancer Network
- NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia
- OS ang. overall survival - przeżycie całkowite
- PDGFB (PDGF) ang. platelet-derived growth factor-B – płytkopochodny czynnik wzrostu
- PDGFR ang. platelet-derived growth factor receptor- receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu
- SCF ang. stem cell factor - czynnik komórek pnia
- TNM ang. Tumor, Node, Metastasis - klasyfikacja guz (pierwotny), węzeł (chłonny), przerzuty (odległe)
- Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)
- Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)
- 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

< Glivec® (Imatynib) > .....	
1. Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2. Problem decyzyjny .....	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	8
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	9
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	9
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	10
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	10
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	10
2.3.1. Interwencje .....	10
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	11
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	11
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek.....	12
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	12
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	13
2.3.2. Komparatory .....	13
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	13
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	14
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	14
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w	14
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie	14
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z	14
dokonywaną oceną.....	14
3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ .....	15
3.1. Opinie ekspertów .....	15
3.2. Opinia Prezesa NFZ.....	16
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	17
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	17
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	18
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	18
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	18
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	19
6.1. Analiza kliniczna .....	19
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	19
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	19

6.1.3.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.1.4.	Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.1.5.	Wyniki analizy klinicznej.....	19
6.1.5.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna.....	19
6.1.5.1.1.	Informacje z raportu.....	19
6.1.5.1.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.1.5.1.3.	Inne odnalezione informacje.....	22
6.1.5.2.	Bezpieczeństwo.....	22
6.1.5.2.1.	Informacje z raportu.....	22
6.1.5.2.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.1.5.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	23
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	23
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.2.3.	Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.2.4.	Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.2.5.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.2.5.1.	Informacje z raportu.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.2.5.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.2.5.3.	Inne odnalezione informacje.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	23
6.3.1.	Metodologia oceny.....	23
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	23
6.3.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.3.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	24
6.3.4.1.	Informacje z raportu.....	24
6.3.4.2.	Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.3.4.3.	Informacje z innych źródeł.....	27
6.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.....	27
7.	Podsumowanie.....	28
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	28
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	28
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	29
9.	Załączniki.....	31

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10.04.19  
MZ-PL-460-8365-246/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11.02.28

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/ mieloproliferacyjnymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- 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 będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- 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 (Glivec®)

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

Nie dotyczy

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Wielka Brytania

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

1. Hydroksymocznik:
  - a. Hydroxycarbamid Pliva, Pliva Kraków
  - b. Hydroxyurea-Medac; Medac

## 2. Problem decyzyjny

Pismo MZ-PLE-460-8365-246/GB/10 z dnia 19.04.2010 r. dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej *leczenie zespołów mielodysplastycznych/ mieloproliferacyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec* w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

W dniu 23.10.2010 r. Prezes Agencji zwrócił się do MZ pismem AOTM/4574/OT/073/396/10/AB z prośbą o przesunięcie terminu oceny na dzień 28.02.2011 r. ze względu na konieczność przedstawienia równocześnie dwóch innych ocen dla produktu leczniczego Glivec®.

W dniu 27.10.2010 r. Prezes Agencji zwrócił się do MZ pismem AOTM/4574/OT/073/395/10/AB z prośbą o doprecyzowanie zlecenia z uwzględnieniem dotychczasowych ustaleń poczynionych po zapoznaniu się z problemem decyzyjnym.

W piśmie MZ-PLE-460-8365-366/GB/11 MZ odniósł się do zakresu oceny i wyznaczył nowy termin oceny na dzień 28.02.2011 r.

### 2.1. Problem zdrowotny

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

Klasyfikacja WHO z 2008 roku dotycząca nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego, do grupy nowotworów mielodysplastyczno- mieloproliferacyjnych (MDS/MPD) zalicza:

- **przewlekłą białaczkę mielomonocytową (CMML)**
- **atypową przewlekłą białaczkę szpikową (aCML)**
- młodzieńczą białaczkę mielomonocytową (JMML)- nie uwzględniona w analizie, przedstawionych analizach populację docelową stanowią pacjenci dorośli, zgodnie z rejestracją produktu Glivec
- inne, trudne do sklasyfikowania zaburzenia z tej grupy, w tym niedokrwistość oporną na leczenie z pierścieniowymi syderoblastami ze znaczną trombocytozą- jednostka ta nie została uwzględniona w analizie.

**Przewlekła białaczka mielomonocytowa**, to klonalna choroba układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Philadelphia (Ph-) i zmutowanego genu BCR-ABL, a także blastoszą szpiku  $\leq 20\%$ . Zapadalność na CMML to około 0,5/100 000 osób rocznie. Kobiety chorują 2-krotnie rzadziej niż mężczyźni, a średni wiek w momencie rozpoznania to 75 lat. Przebieg choroby zależy od stopnia zaawansowania (CMML-1 czy -2). Ryzyko przemiany w ostrą białaczkę szpikową wynosi 15-30%. Czas przeżycia chorych wynosi 1-100 miesięcy (mediana 20-40 miesięcy). Całkowita remisja choroby jest rzadko osiągnięta po zastosowaniu chemioterapii; wyjątek stanowią chorzy z rearanżacją PDGFRB. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych to jedyna interwencja pozwalająca na wyleczenie chorego (tylko 18% chorych uzyskuje 5-letnie przeżycie). Do czasu przeszczepienia



lub transformacji w ostrą białaczkę (średnio 1,5–2 lata) stosuje się hydroksykarbamid oraz postępowanie wspomagające (koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat krwinek płytkowych, erytropoetyna).

Dostępными opcjami leczenia chemioterapeutykami są:

- monoterapia topotekaniem (inhibitor topoizomerazy I)
- zastosowanie hydroksykarbamidu
- nukleozyd 5-azacytydyny (inhibitor metyltransferazy DNA)
- przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego
- terapia celowana imatynibem.

Terapia ta może być efektywna u pacjentów z CMML związanym z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).

**Atypowa postać przewlekłej białaczki szpikowej** to odmiana przewlekłej białaczki szpikowej, w której nie udało się wykryć metodami cytogenetycznymi i molekularnymi chromosomu Philadelphia ani genu BCR-ABL. Częstość występowania szacuje się na 1-2/100 rozpoznanych przypadków CML z chromosomem Ph (zachorowalność roczna: 1-1,5/100 000). Rokowanie aCML jest złe. W pojedynczych przypadkach dochodzi do przemiany w ostrą białaczkę szpikową. Średni czas przeżycia przy zastosowaniu chemioterapii standardowej to 24 miesiące. Nie istnieje typowe postępowanie dla tej choroby. W poszczególnych przypadkach zaleca się zastosowanie standardów leczenia dla typowej przewlekłej białaczki szpikowej tj. hydroksykarbamidu, interferonu alfa i przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych. Ponieważ choroba może być związana z aktywacją kinazy tyrozynowej uzasadnione jest także wstępne zastosowanie terapii imatynibem. Optymalna opcja leczenia aCML nie jest ustalona. Leczenie hydroksykarbamidem może prowadzić do krótkotrwałej częściowej remisji (2-4 m-ce). aCML słabo odpowiada na leczenie interferonem alfa.

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych- Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji; program terapeutyczny nr 32. PROGRAM LECZENIA W RAMACH ŚWIADCZENIA CHEMIOTERAPII NIESTANDARDOWEJ (AW-8)

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

**X** **zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu**

chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu

**X** **nowotworów złośliwych**

przewlekłych chorób układu oddechowego

ograniczenie skutków urazów powstałych w wyniku wypadków, w szczególności poprzez skuteczną rehabilitację osób poszkodowanych

zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych

- zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostnowęzowego
- zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom
- ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych
  - spożywaniem alkoholu
  - używaniem substancji psychoaktywnych
  - paleniem tytoniu
- przeciwdziałanie występowaniu otyłości i cukrzycy
- ograniczanie skutków zdrowotnych spowodowanych czynnikami szkodliwymi w środowisku pracy i zamieszkania
- poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- zapobieganie najczęstszym problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia
- rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności
- poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w wieku podeszłym

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

[Redacted text]

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

[Redacted text]

- MDS/MPD – brak danych (orientacyjnie – kilkudziesięciu leczonych)

[Redacted text]

Szacunkowo w skali Polski do 60- 70 przypadków rocznie łącznie na wszystkie wymienione rzadkie choroby, w leczeniu których można stosować imatynib.

[Redacted text]

- MDS/MPD związane z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu 1-2 przypadki rocznie u pacjentów poniżej 18 rż.

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Ocenianą interwencją stanowi preparat Glivec® zawierający metanosulfonian imatynib. Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową BCR-ABL.

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (PDGF), PDGF-R i czynnika komórek pnia (SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy ABL.

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Glivec®:

- Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej, kod **ATC: L01XE01**
- Substancja chemiczna: metanosulfonian imatynibu
- Postać farmaceutyczna: kapsułki twarde, tabletki powlekane
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 11.11.2003 r.
- Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 07.11.2006 r.
- Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:
  - EU/1/01/198/001 Glivec 50 mg 30 kapsułki
  - EU/1/01/198/002 Glivec 100 mg 24 kapsułki
  - EU/1/01/198/003 Glivec 100 mg 48 kapsułki
  - EU/1/01/198/004 Glivec 100 mg 96 kapsułki
  - EU/1/01/198/005 Glivec 100 mg 120 kapsułki
  - EU/1/01/198/006 Glivec 100 mg 180 kapsułki
  - EU/1/01/198/007 Glivec 100 mg 20 tabletki powlekane
  - EU/1/01/198/008 Glivec 100 mg 60 tabletki powlekane
  - EU/1/01/198/009 Glivec 400 mg 10 tabletki powlekane
  - EU/1/01/198/010 Glivec 400 mg 30 tabletki powlekane
  - EU/1/01/198/011 Glivec 100 mg 120 tabletki powlekane
  - EU/1/01/198/012 Glivec 100 mg 180 tabletki powlekane
  - EU/1/01/198/013 Glivec 400 mg 90 tabletki powlekane

#### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Glivec jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia (BCR-ABL, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego

- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) w skojarzeniu z chemioterapią
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph+ w monoterapii
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/ mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (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) dodatkimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST)
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (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 ALL Ph+, 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 CML brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

#### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/ mieloproliferacyjnymi

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



- Przewlekła białaczka szpikowa – imatynib przyjmuje obecnie 1100 chorych
- Ostra białaczka limfoblastyczna Ph(+) – brak danych

- MDS/MPD – brak danych (orientacyjnie – kilkudziesięciu leczonych)
- Ostra białaczka eozynofilowa – brak danych (orientacyjnie – kilkudziesięciu leczonych)
- GIST oraz niektóre inne guzy lite – nie znam danych (chorzy onkologiczni)

Uważam, że zespoły MDS/MPN, w których stwierdza się nieprawidłową ekspresję kinaz tyrozynowych wrażliwych na imatynib i inne inhibitory kinaz tyrozynowych, jak fuzje genów: PDGFRB, Kit, PDGFA winny być finansowane ze środków publicznych. Chorób takich jest niedużo w skali Polski.

- CMML
- HES
- białaczka eozynofilową
- aCML
- mastocytoza systemowa

- przewlekła białaczka szpikowa u dzieci- do 15 przypadków rocznie z nowym rozpoznaniem choroby
- ostra białaczka limfoblastyczna z Ph+- około 10 pacjentów poniżej 18 rż. rocznie
- MDS/MPD związane z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu- 1-2 przypadki rocznie u pacjentów poniżej 18 rż.
- zespół HES- 1-2 przypadki poniżej 18 rż. Rocznie
- GIST u dzieci- 1-2 przypadki rocznie poniżej 18 rż.

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

### 2.3.2. Komparatory

#### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

- chemioterapia – mało skuteczna
- allotransplantacja komórek krwiotwórczych – nieznanne odległe efekty (niewielkie doświadczenie) możliwość ciężkich powikłań, niejednokrotnie trudności ze znalezieniem dawcy zgodnego w HLA

- chemioterapia niestandardowa

U dzieci stosowana bywa chemioterapia i/lub transplantacja komórek krwiotwórczych. Podejmowano też leczenie imatynibem jako terapię niestandardową.

2.3.2.2. *Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję*

[redacted] brak

[redacted] program lekowy

[redacted] chemioterapia i transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych

2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[redacted] brak

[redacted] brak

[redacted]: nie ma możliwości porównania z inną technologią

2.3.2.4. *Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[redacted] brak

[redacted] brak

[redacted]

Nie jest możliwe określenie ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów leczonych.

2.3.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[redacted] Brak rekomendacji; postępowanie zależy od sytuacji klinicznej i dostępności dawcy komórek krwiotwórczych

[redacted] Najlepiej wolny dostęp wg. wskazań jak np. ma to miejsce w przypadku rytuksymabu, gdzie koszty, jak sądzę, są mniejsze w programie.

[redacted] Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych.

2.3.2.6. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Brak

### 3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

#### 3.1. Opinie ekspertów

[REDAKTOWANA]  
Zdecydowanie popieram finansowanie ze środków publicznych leczenia chorych na MDS/MPD z udowodnioną zmianą genetyczną warunkującą wrażliwość na Glivec.

- Argumenty za finansowaniem

Do zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych (MDS/MPD) należą: przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML), atypowa przewlekła białaczka szpikowa (aCML), młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (JMML) i niesklasyfikowane MDS/MPD (WHO, 2008 r.). U części pacjentów z tym rozpoznaniem stwierdza się obecność zmian genetycznych warunkujących odpowiedź na leczenie imatynibem. U chorych na CMML może występować rearanżacja genu PDGFRB powodująca aktywację kinaz tyrozynowych wrażliwych na Glivec. CMML, obarczona bardzo złym rokowaniem, jest chorobą rzadką. Należy podkreślić, że tradycyjna chemioterapia jest w tych przypadkach mało skuteczna. Natomiast dane z piśmiennictwa wskazują, że u pacjentów z CMML z powyższą rearanżacją leczonych Glivekiem można uzyskać długotrwałą odpowiedź, także genetyczną, co prowadzi do wyraźnego wydłużenia czasu ich życia. Ponieważ wspomniane zmiany genetyczne wykrywane są tylko u części chorych z MDS/MPD, finansowanie kosztów w/w terapii w przypadkach dobrze udokumentowanych nie wpłynęłoby w istotny sposób na budżet NFZ zwłaszcza, iż znane są doniesienia o skuteczności, przynajmniej u niektórych chorych, także małej dawki leku (100mg/dz).

- Argumenty przeciw finansowaniu

Nie znajduję takich argumentów

[REDAKTOWANA]  
Uważam, że zespoły MDS/MPD, w których stwierdza się nieprawidłową, nadmierną ekspresję kinaz tyrozynowych wrażliwych na imatynib lub inne inhibitory kinaz tyrozynowych, jak fuzje genów: PDGFRB, Kit, PDGFRA winny być finansowane ze środków publicznych. Chorób takich jest niedużo w skali Polski, a pozostawienie decyzji urzędnikom NFZ, co do leczenia, jest niebezpieczne.

- Argumenty za finansowaniem

Technologia powinna być finansowana ze względu na koszty oraz charakter chorób-nowotworowe, które wymagają długotrwałego leczenia. Leczenie inne w sumie jest droższe.

[REDAKTOWANA]  
Uważam, że istnieje wskazanie do finansowania ze środków publicznych zastosowania imatynibu u dzieci i młodzieży poniżej 18 rż. W pojedynczych przypadkach w leczeniu zespołów mielodysplastycznych/ mieloproliferacyjnych związanych z rearanżacją genu receptora płytko pochodnego czynnika wzrostu i w zespole hipereozynofilowym.

- Argumenty za finansowaniem

Imatynib powinien być rozważany w leczeniu bardzo rzadko występujących u dzieci zespołach mielodysplastyczno/ mieloproliferacyjnych związanych z rearanżacją genu receptora płytko pochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) lub zespołem hipereozynofilowym (HES).

- Argumenty przeciw finansowaniu

Jedynym argumentem przemawiającym za rezygnacją z finansowania leczenia imatynibem w przypadku MDS/MPD u pacjentów poniżej 18 rż. Jest brak danych klinicznych dotyczących efektów leczenia w tej grupie wiekowej. Dostępne są jedynie opisy kazuistyczne.

### 3.2. *Opinia Prezesa NFZ*





#### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

##### 4.1. Rekomendacje kliniczne

**NCCN National Comprehensive Cancer Network- NCCN Guidelines version 2.2011** Myelodysplastic Syndromes; wskazanie pacjentów z rearanżacją genu PDGFB, jako grupy, która odnosi korzyści kliniczne z podania imatynib.

**PUO Polska Unia Onkologii** "Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych"- wskazanie pacjentów chorych na CMML i aCML (z mutacją PDGFB), jako populacji, która reaguje na leczenie imatynibem.

**NICE National Institute for Clinical Excellence** Guidance on Cancer Services Improving Outcomes in Haematological Cancers- rekomendacje dotyczące stosowania imatynibu w zaburzeniach molekularnych min. rearanżacji genu PDGFB

Źródło: AW-7,AW-9 i AW-10

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

**HAS** (Haute Autorite de Sante)- finansowanie leczenia DFSP imatynibem ze środków publicznych 100%

**SMC** ( Scottish Medicines Consortium)- brak rekomendacji finansowania ze względu na brak złożenia analiz

**PBAC** (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)- finansowanie leczenia DFSP imatynibem ze środków publicznych

## *5. Finansowanie ze środków publicznych*

### *5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce*

W leczeniu DFSP imatynib jest finansowany w ramach programu terapeutycznego - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Jest to finansowanie oparte na trybie wnioskowym. Każdorazowo lekarz prowadzący występuje o zgodę do właściwego Oddziału Wojewódzkiego NFZ na finansowanie terapii.

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

Brak danych.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

[REDACTED]

#### 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Wnioskodawca przedstawił :

[REDACTED]

Opracowania wykonano zgodnie z Wytycznymi AOTM (AW-4 Lista zgodności z Wytycznymi).

#### 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa imatynibu (Glivec®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworami mielodysplastycznymi - mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR).

##### 6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo

###### 6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Zidentyfikowano 6 publikacji spełniających kryteria włączenia, w tym 1 badanie jednoramienne oraz 5 opisujących pojedyncze przypadki kliniczne. Wszystkie badania zostały ocenione jako dowody naukowe bardzo niskiej jakości.

[REDACTED]

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICO:

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 1. Skuteczność IMAT w leczeniu MDS/MPD

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie autorów analizy

W publikacji [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### Ograniczenia

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

**Wnioski końcowe**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwaga analityka:**

Problem zdrowotny dotyczy wyjątkowo małej populacji pacjentów, w związku z czym nie autorzy analiz nie mogli dostarczyć dowodów naukowych wyższej jakości. Należy jednak podkreślić, że opisani pacjenci z MDS/MPD leczeni imatynibem odnosili korzyść kliniczną, jeżeli były podstawy podania imatynibu w ramach leczenia celowanego.

*6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje*

Brak

*6.1.3.2. Bezpieczeństwo*

*6.1.3.2.1. Informacje z raportu*

Włączone publikacje dostarczyły ograniczonych danych na temat profilu bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu MDS/MPD.

W publikacji [REDACTED]

**Informacje z ChPL:**

- Bardzo częste działania niepożądane: zwiększenie masy ciała, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha, obrzęk okołoczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka, skurcze mięśni,

bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości, zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia,

- Często: obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie, zawroty głowy, parastezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, duszności, krwawienie z nosa, kaszel, wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka, świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło, obrzęk stawów, zaczerwienienie twarzy, krwotok, osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bezsenność

#### 6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

#### **Komunikat firmy Novartis® skierowany do pracowników ochrony zdrowia, 19.10.2006**

Komunikat dotyczył rozszerzenia druków informacyjnych (ChPL) w sekcji 4.4 o informacje dotyczące monitorowania pacjentów z chorobami serca lub czynnikami ryzyka niewydolności serca.

Źródło: AW-20

## 6.2. Analiza ekonomiczna

[Redacted content]

## 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny dołączył [Redacted content]

[Redacted content]

### 6.3.1. Metodologia oceny

Opracowanie dotyczy decyzji o kontynuowaniu finansowania imatynibu (Glivec®) w leczeniu dorosłych chorych z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MPDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu, na niezmiennych zasadach (tj. w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych).

### 6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych (AW- 4 Lista zgodności z Wytycznymi).





**Tabela 2. Prognozowana liczba rocznych terapii imatynibem oraz liczba terapii imatynibem w MDS/MPD w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w latach** [redacted]

[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	■	■	■
[redacted]	■	■	■
[redacted]	■	■	■
[redacted]			
[redacted]	■	■	■
[redacted]	■	■	■
[redacted]	■	■	■

**Koszty terapii**

Na podstawie wyceny punktowej imatynibu w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych w 2010 r. (GIST i CML) [redacted]

**Tabela 3. Koszty jednostkowe imatynibu**

	Dawka dobową w MDS/MPD	Koszt/ mg	Koszt/ doba
<b>Imatynib</b>	400 mg	[redacted]	[redacted]

Hydroksykarbamid jest finansowany w ramach chemioterapii – opierając się na wycenie punktowej z 2010 r. oszacowano koszt tego preparatu.

**Tabela 4. Koszty jednostkowe hydroksykarbamidu**

	Dawka dobową w MDS/MPD	Koszt / mg	Koszt / doba
<b>Hydroksykarbamid</b>	1 400 mg	[redacted]	[redacted]

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika rozważone zostały [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Tabela 5. Wydatki w scenariuszu [REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 6. Wydatki w scenariuszu [REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 7. Wpływ na budżet (zmiana wydatków) w ujęciu bezwzględnym

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku kontynuacji finansowania [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Uwaga analityka:**

Opinie ekspertów klinicznych wskazują jednoznacznie, że leczenie imatynibem to jedyna skuteczna terapia w tej populacji chorych. Leczenie standardową chemioterapią nie jest skuteczne.

*6.3.3.2. Informacje z innych źródeł*

Brak

*6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne*

[Redacted text block]

Aspekty etyczne i społeczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: AW-3

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Preparat Glivec® przeznaczony jest do stosowania u chorych z MDS/MPD, w dniu 23 grudnia 2005 roku został on przez EMEA uznany za „lek sierocy”.



### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich



U części pacjentów z tym rozpoznaniem stwierdza się obecność zmian genetycznych warunkujących odpowiedź na leczenie imatynibem. U chorych na CMML może występować rearanżacja genu PDGFRB powodująca aktywację kinaz tyrozynowych wrażliwych na Glivec. CMML, obarczona bardzo złym rokowaniem, jest chorobą rzadką. Należy podkreślić, że tradycyjna chemioterapia jest w tych przypadkach mało skuteczna. Natomiast dane z piśmiennictwa wskazują, że u pacjentów z CMML z powyższą rearanżacją leczonych Glivekiem można uzyskać długotrwałą odpowiedź, także genetyczną, co prowadzi do wyraźnego wydłużenia czasu ich życia. Ponieważ wspomniane zmiany genetyczne wykrywane są tylko u części chorych z MDS/MPD, finansowanie kosztów w/w terapii w przypadkach dobrze udokumentowanych nie wpłynęłoby w istotny sposób na budżet NFZ zwłaszcza, iż znane są doniesienia o skuteczności, przynajmniej u niektórych chorych, także małej dawki leku (100mg/dz).



Uważam, że zespoły MDS/MPD, w których stwierdza się nieprawidłową, nadmierną ekspresję kinaz tyrozynowych wrażliwych na imatynib lub inne inhibitory kinaz tyrozynowych, jak fuzje genów: PDGFRB, Kit, PDGFRA winny być finansowane ze środków publicznych. Chorób takich jest niedużo w skali Polski.



Uważam, że istnieje wskazanie do finansowania ze środków publicznych zastosowania imatynibu u dzieci i młodzieży poniżej 18 rż. W pojedynczych przypadkach w wleczeniu zespołów mielodysplastycznych/ mieloproliferacyjnych związanych z rearanżacją genu receptora płytko pochodnego czynnika wzrostu i w zespole hipereozynofilowym.

### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

[REDACTED]

Zidentyfikowano [REDACTED] publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy z których [REDACTED]

U wszystkich pacjentów z rearanzacją PDGFR stwierdzono całkowitą remisję lub częściową odpowiedź na leczenie.

[REDACTED]

Imatynib jest stosowany od 2003 roku i mimo niewielu danych co do stosowania tej substancji w leczeniu MDS/MPD, jego profil bezpieczeństwa jest dobrze znany.

Informacje z ChPL produktu leczniczego Glivec®:

- Bardzo częste działania niepożądane: zwiększenie masy ciała, 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,
- Częste: obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie, zawroty głowy, parastezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, duszności, krwawienie z nosa, kaszel, wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka, świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło, obrzęk stawów, zaczerwienie twarzy, krwotok, osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bezsenność

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika rozważone zostały dwa scenariusze: [REDACTED]

[Redacted text]

Tabela 8. Wydatki płatnika publicznego w wariantach [Redacted]

	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W przypadku kontynuacji finansowania imatynibu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych/ mieloproliferacyjnych związanych z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu na niezmiennych zasadach (w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych) [Redacted]

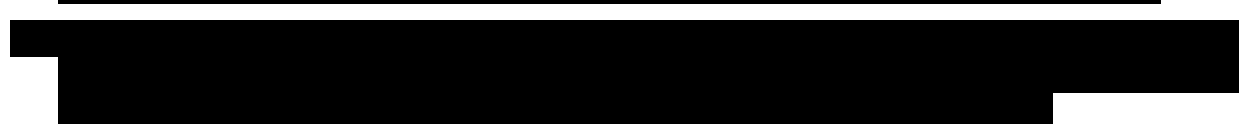
[Redacted text]

Opracowanie autorów analiz HTA.

## 8. Załączniki



- AW-4. Lista zgodności z Wytocznymi: Glivec MDS/MPD
- AW-5. Charakterystyka produktu leczniczego Glivec® (imatynib)
- AW-6. Strategia wyszukiwania
- AW-7. NICE National Institute for Clinical Excellence Guidance on Cancer Services Improving Outcomes in Haematological Cancers; [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- AW-8. Załącznik do rozporządzenia MZ z dnia 11.01.2010 zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych
- AW-9. NCCN National Comprehensive Cancer Network- NCCN Guidelines version 2.2011 Myelodysplastic Syndromes; [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- AW-10. PUO "Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych"; [www.onkologia.zalecenia.med.pl](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl)



- AW-17. HAS- rekomendacja finansowania

AW-18. SMC- brak rekomendacji

AW-19. PBAC- PUBLIC SUMMARY DOCUMENT- Glivec- rekomendacja finansowania

AW-20. Komunikat firmy Novartis® skierowany do pracowników ochrony zdrowia, 19.10.2006 r.

AW-21. Zlecenie MZ- pismo MZ-PLE-460-8365-246/GB/10 z dnia 19.04.2010 r. dotyczące przygotowania rekomendacji

AW-22. Pismo AOTM/4574/OT/073/396/10/AB z dnia 23.12.2010 r.- prośba o zmianę terminu oceny

AW-23. Pismo AOTM/4602/OT/073/395/10/AB z dnia 27.12.2010 r.- prośba o doprecyzowanie zlecenia.

AW-24. Pismo MZ-PLE-460-8365-366/GB/11- nowy termin oceny (28.02.2011 r.)

[Redacted text block]