



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

**Glivec<sup>®</sup> (Imatynib) w leczeniu dorosłych  
pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi  
włókniakomięsakami skóry**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0383

Warszawa, luty 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[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]  
[Redacted]  
[Redacted]

Wnioskodawca przedstawił następujące analizy:

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

**Uwaga analityka:**

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

Zastosowane skróty:

- ABL gen kodujący białko cytoplazmatyczne i jądrowe z rodziny kinaz tyrozynowych
- ALL Ph+ ang. acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia positive - ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia
- BCR-ABL gen kodujący białko wykazujące nieprawidłową, zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej
- 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
- CML ang. chronic myeloid leukemia - przewlekła białaczka szpikowa
- COL1A1 ang. collagen 1 alpha 1 - gen kolagenu 1 alfa 1
- CTC ang. Common Toxicity Criteria – ogólne kryteria toksyczności
- DFSP ang. dermatofibrosarcoma protuberans – guzowaty włókniakomięsak skóry
- EMA ang. European Medicines Agency
- ESMO ang. European Society for Medical Oncology
- FIP1L1-PDGFR $\alpha$  gen fuzyjny kodujący białko, które zwiększa aktywność kinazy tyrozynowej
- FISH ang. fluorescent in situ hybridization - fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
- GIST ang. gastrointestinal stromal tumors - nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
- HES ang. hypereosinophilic syndrome - zespół hipereozynofilowy
- HIV ang. human immunodeficiency virus - ludzki wirus zespołu nabytego niedoboru odporności
- ICD-10 ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision - Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
- IMAT ang. imatinib - imatynib (Glivec®)
- MDS/MPD ang. myelodysplastic-myeloproliferative - nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne
- NCCN ang. The National Comprehensive Cancer Network
- 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

**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)

SCF ang. stem cell factor - czynnik komórek pnia

**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)

**Wytoczne** – „Wytoczne 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) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry

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 .....	11
2.3.1.	Interwencje .....	11
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	11
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	12
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	13
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	13
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	13
2.3.2.	Komparatory .....	13
2.3.2.1.	Interwencje <b>stosowane</b> obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	13
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną <b>mogą zastąpić</b> wnioskowaną interwencję.....	14
2.3.2.3.	<b>Najtańsza</b> interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce....	14
2.3.2.4.	<b>Najskuteczniejsza</b> interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	14
2.3.2.5.	Interwencja <b>rekomendowana</b> w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	15
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	15
3.	Opinie ekspertów i Prezesa NFZ .....	16
3.1.	Opinie ekspertów .....	16
3.2.	Opinia Prezesa NFZ.....	17
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	18
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	18
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	20
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	20
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	20
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	21
6.1.	Analiza kliniczna .....	21
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	21
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	21
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej .....	21

6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo.....	21
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu .....	21
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	25
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo .....	25
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu .....	25
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	26
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	27
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	27
6.3.1.	Metodologia oceny .....	27
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	27
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	27
6.3.3.1.	Informacje z raportu .....	27
6.3.3.2.	Informacje z innych źródeł .....	32
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	32
7.	Podsumowanie.....	34
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	34
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	34
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	36
8.	Załączniki .....	38

## 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 nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry 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. Radioterapia
  2. Chemioterapia
-

## 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 dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)* 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 piśmie MZ-PLE-460-8365-366/GB/11 MZ wyznaczył nowy termin oceny na dzień 28.02.2011 r.

### 2.1. Problem zdrowotny

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

Włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP) (kod ICD-10: C49) to mięsak tkanek miękkich (tu: skóry i tkanki podskórnej), którego komórki są zróżnicowane fibroblastycznie i/lub miofibroblastycznie. Nowotwór rośnie w postaci guzka lub płaskiej zmiany. Wykazuje tendencję do wyraźnego naciekania i niszczenia tkanek sąsiednich. DFSP najczęściej umiejscowiony jest na tułowiu (40-70%), bliższych częściach kończyn (15-30%) oraz w obrębie głowy i szyi (10-15%).

DFSP charakteryzuje się niewielką zdolnością do wykształcania przerzutów odległych - całkowity odsetek przerzutów przytaczany w piśmiennictwie wynosi 5%. Przerzuty często obserwuje się dopiero po wielokrotnych nawrotach miejscowych nowotworu. DFSP odznacza się jednak dużym prawdopodobieństwem nawrotu po wycięciu (ryzyko wznowy wynosi nawet 60%).

DFSP występuje u 0,8-4,2 chorych na milion osób rocznie. Nowotwór ten stanowi około 0,01% wszystkich nowotworów złośliwych, jedynie 2-6% wszystkich mięsaków tkanek miękkich, jednakże jest najczęstszym mięsakiem skóry. Obserwuje się go głównie u osób dorosłych (najczęściej pomiędzy 20 a 40 rż), ze zbliżoną częstością u obu płci.

DFSP wywodzi się z tkanki łącznej, u ponad 90% przypadków stwierdza się nadliczbowy chromosom pierścieniowy lub unikalną translokację chromosomów 17 i 22 t(17;22) (22;q13). W wyniku translokacji dochodzi do fuzji pomiędzy genem kolagenu 1 alfa 1 (*COL1A1; collagen 1 alpha 1; chromosom 17*) oraz genem płytkopochodnego czynnika wzrostu (*PDGFB; platelet-derived growth factor-B gene; chromosom 22*). Fragment PDGFB odpowiedzialny jest za kodowanie białka o aktywności łańcucha beta czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego, będącego ligandem receptora PDGFR i zarazem potencjalnym mitogenem dla komórek tkanki łącznej. Translokacja t(17; 22) prowadzi do pozbawionej regulacji ekspresji onkogenu fuzyjnego i w pełni sprawnego czynnościowo PDGFB. Komórka produkuje następnie samoindukujący sygnał wzrostowy, który determinuje niekontrolowany podział komórek i rozwój nowotworu.

DFSP ma zwykle powolny przebieg z wcześnie pojawiającymi się bezbolesnymi guzami skóry, które mogą mieć zabarwienie różowawe, ciemno czerwone lub nawet niebieskawe,



szczególnie na obrzeżach. Z czasem rozwija się coraz większa masa nowotworowa, która ostatecznie przekształca się w duży, grzybiasty guz.

Źródło: AW-1

## 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.

Źródło: AW-16

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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

- chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu
- ✓ **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 kostno-stawowego
- 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

Opcjami terapeutycznymi, z którymi w danym wskazaniu należy porównywać imatynib są:

- radioterapia;
- chemioterapia (najczęściej stosowane są doksorubicyna, dakarbazyna, ifosfamid; rzadziej - cisplatyna, metotreksat i winkrystyna).

Z uwagi na stopień zaawansowania choroby (stadium nieoperacyjne lub nieoperacyjne z przerzutami) terapia ta ma zazwyczaj charakter paliatywny.

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

[REDAKTOR]

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) to rzadki mięsak wywodzący się ze skóry. Według Changa i wsp. DFSP stanowi około 1,8% wszystkich mięsaków tkanek miękkich, dane CONTICANET szacują zachorowalność na 3 przypadki na 1 milion mieszkańców. Większość przypadków DFSP to mięsaki o niskim stopniu złośliwości histologicznej charakteryzujące się głównie agresywnością miejscową. Jednak w około 5% stwierdza się składową o cechach włókniamięsa o pośredniej/wysokiej złośliwości (tzw. DFSP-FS, fibrosarcomatous type), który może dawać przerzuty do narządów odległych. Większość przypadków DFSP wymaga leczenia chirurgicznego, w części przypadków w skojarzeniu z radioterapią uzupełniającą. Około 10% przypadków (zaawansowanych/nieoperacyjnych miejscowo lub przerzutowych) będzie kwalifikować się do leczenia systemowego- postępowaniem z wyboru jest wnioskowana technologia medyczna, czyli leczenie za pomocą imatynibu. Liczbę tę można szacować na około 5-10 nowych przypadków rocznie w Polsce, część tych przypadków po leczeniu imatynibem (wyjściowo nieresekcyjnych; około 40%) odpowiada w stopniu umożliwiającym resekcję ogniska pierwotnego i może nie wymagać kontynuacji terapii imatynibem. Chorobowość przypadków kwalifikujących się do terapii imatynibem ze względu na jej wysoką skuteczność może być nieco większa i wynosić około **10-15 przypadków rocznie**.

Terapia imatynibem powinna być stosowana do leczenia miejscowo zaawansowanych/nieresekcyjnych i/lub przerzutowych DFSP z potwierdzoną rearanzacją COL1A1-PDGFB (metodą FISH).

[REDAKTOR]

Mięsaki stanowią około 1% wszystkich nowotworów. W Polsce rocznie zachorowalność wynosi około 1000 osób. Dermatofibrosarcoma protuberans jest typem mięsaka i stanowi około 1,5% mięsaków u dorosłych. [REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) to rzadki mięsak skóry. Według CONTICANET zachorowalność na DFSP wynosi 3 przypadki na 1 milion mieszkańców. DFSP to z reguły nowotwory o łagodnym przebiegu leczone radykalnie chirurgicznie (niektóre wymagają po operacji radioterapii uzupełniającej), u około 5% stwierdza się składową o cechach włókniamięsa o pośredniej/ wysokiej złośliwości, który może dawać przerzuty do narządów odległych. Tylko niewielka grupa chorych (w Polsce < 20 osób/ rok) będzie wymagało leczenia systemowego. W

przypadku tego nowotworu jedynym skutecznym leczeniem jest leczenie z wykorzystaniem imatynibu. Terapia imatynibem powinna być stosowana do leczenia miejscowo zaawansowanych/nieresekcyjnych i/lub przerzutowych DFSP z potwierdzoną rearanżacją COL1A1-PDGFB (metodą FISH).



Na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa i własnych doświadczeń można aktualnie stwierdzić, że jedynym wskazaniem jest leczenie miejscowo zaawansowanych/nieresekcyjnych i/lub przerzutowych postaci DFSP z potwierdzoną rearanżacją genów COL1A1-PDGFB (metoda FISH).

DFSP stanowi około 1,8% wszystkich mięsaków tkanek miękkich (Chang i wsp). Dane CONTICANET (ośrodki europejskie) szacują zachorowalność na 3 przypadki na 1 milion mieszkańców. Większość przypadków DFSP to mięsaki o niskim stopniu złośliwości histologicznej, które po leczeniu operacyjnym i radioterapii zostaną wyleczone. Jednak w około 5% stwierdza się składową o cechach włókniakomięsaka o pośredniej/wysokiej złośliwości, która może dawać przerzuty do narządów odległych. W sumie, biorąc również pod uwagę również niepowodzenia leczenia miejscowego można szacować, że około 10% przypadków DFSP będzie kwalifikować się do leczenia imatinibem. Może to być około **5-10 nowych przypadków rocznie** w Polsce.

Wydaje się, że koszt wnioskowanej terapii jest stosunkowo wysoki, ale na podstawie danych epidemiologicznych można spodziewać się w Polsce jedynie kilku – **do 10 przypadków** DFSP w nieoperacyjnym stadium zaawansowania, w ciągu roku.

### 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 (ang. PDGF - Platelet-Derived Growth Factor), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. Stem Cell Factor - 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 zarejestrowania wskazania- leczenie DFSP 26.08.2006 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 (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego
- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) w skojarzeniu z chemioterapią
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph+ w monoterapii
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/ mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanzacją 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 rearanzacją 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 (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST)
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatkich 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 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 rearanzacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

#### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry.

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

Wszystkie wymienione w ChPL.

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

Produkt leczniczy Glivec® jest obecnie finansowany w Polsce w leczeniu DFSP w ramach procedury programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

### 2.3.2. Komparatory

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

[REDACTED]

Brak alternatywnej

[REDACTED]

Nie ma w Polsce określonej dla chorych na zaawansowane, nieresekcyjne guzowate włókniakomięsaki skóry (DFSP) innej terapii. Radioterapia i tradycyjna chorujących na DFSP jest mało skuteczna.

[REDAKTOWANE]

Brak alternatywnej, standardowej opcji terapeutycznej u chorych na DFSP nieoperacyjne. Praktycznie brak odpowiedzi na radioterapię i chemioterapię.

[REDAKTOWANE]

Obecnie alternatywą dla leczenia imatinibem jest jedynie opieka paliatywna (leczenie przeciwbólowe i wspomagające). Odpowiedzi na radioterapię i leczenie systemowe cytostatykami są w DFSP marginalne. Nie ma danych z piśmiennictwa wskazujących na to, aby wymienione metody poprawiały jakość życia lub przedłużały przeżycie całkowite.

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

- [REDAKTOWANE] - brak
- [REDAKTOWANE]  
brak
- [REDAKTOWANE] - brak
- [REDAKTOWANE] - nie potrafię wskazać takiej technologii.

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

- [REDAKTOWANE] - brak
- [REDAKTOWANE] brak
- [REDAKTOWANE] brak
- [REDAKTOWANE] - nie potrafię wskazać takiej technologii.

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

- [REDAKTOWANE] - brak, poza opiniowaną
- [REDAKTOWANE] - brak, poza opiniowaną
- [REDAKTOWANE] - brak, poza opiniowaną
- [REDAKTOWANE] - brak innej skutecznej opcji terapeutycznej w omawianym wskazaniu, którą można porównać z ocenianą terapią.

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

- [REDACTED] brak, poza opiniowaną
- [REDACTED] brak, poza opiniowaną
- [REDACTED] brak, poza opiniowaną

[REDACTED]

Polskie wielospecjalistyczne rekomendacje postępowania u chorych na mięsaki tkanek miękkich u osób dorosłych (Ruka, Rutkowski, Krzakowski i wsp. Onkol Prakt Klin 2009; 5: 198-210) polecają imatynib jako jedyny lek do stosowania w leczeniu zaawansowanych DFSP.

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

Nie odnaleziono



### 3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

#### 3.1. Opinie ekspertów

[REDAKTOWANE]

Rokowanie chorych z nieresekcyjnymi/przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich jest złe. Do niedawna możliwości terapeutyczne w przypadkach zaawansowanych/ nieresekcyjnych miejscowo lub przerzutowych DFSP były ograniczone, gdyż ich wrażliwość na standardową chemioterapię była oceniana jako niewielka. W ciągu ostatnich lat opublikowano kilka doniesień i badań klinicznych potwierdzających bardzo wysoką skuteczność leczenia imatynibem zaawansowanych miejscowo lub przerzutowych przypadków DFSP z potwierdzoną rearanżacją genów COL1A1/PDGFβ (min. wyniki otwartego, wieloośrodkowego badania konsorcjum B2225 oraz EORTC 62027 i SWOG0345), w których odsetek odpowiedzi wyniósł powyżej 50%, mediana czasu do progresji 20 miesięcy, a roczne przeżycia całkowite 87,5%. Podobne są wyniki analizy polskiej grupy 15 chorych na zaawansowane DFSP leczonych imatynibem poza badaniami klinicznymi, gdzie korzyść kliniczną (SD+ PR) odniosło 80% chorych, a mediany OS i PFS nie zostały osiągnięte. Leczenie imatynibem jest mało toksyczne, profil objawów ubocznych jest dobrze poznany. Liczba przypadków zaawansowanych DFSP kwalifikujących się do tej terapii jest bardzo ograniczona, a jednocześnie istnieją wielospecjalistyczne zespoły o dużym doświadczeniu w leczeniu FSP w sposób skojarzony [REDAKTOWANE]

W związku z tym proponuję finansowanie ze środków publicznych (w ramach programu terapeutycznego) dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry przy wykorzystaniu imatynibu.

[REDAKTOWANE]

Pacjenci chorujący na nieoperacyjne DFSP nie posiadają alternatywy w leczeniu innej niż imatynib. Na dzień dzisiejszy lek dla tych pacjentów podawany jest na zasadach chemioterapii niestandardowej, co wydłuża czas rozpoczęcia efektywnego leczenia. W związku z powyższym [REDAKTOWANE] proponuję finansowanie (w ramach programu terapeutycznego) dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry przy wykorzystaniu imatynibu.

[REDAKTOWANE]

W przypadku guzowatych włókniakomięsaków skóry (DFSP) jedynym skutecznym leczeniem jest leczenie chirurgiczne. Niestety w Polsce maksymalnie 20 przypadków/rok jest w stadium nieoperacyjności i kwalifikuje się jedynie do chemioterapii.

[REDAKTOWANE]

Wydaje mi się, że proponowana terapia jest wartościową i jak dotąd jedyną metodą leczenia zmieniającą rokowanie u chorych z nieresekcyjnymi/przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich. Dostępne w literaturze doniesienia z ośrodków europejskich, jak również obserwacje z leczenia tej rzadkiej jednostki chorobowej w ośrodku, gdzie pracuję jednoznacznie potwierdzają aktywność imatinibu w przypadkach zaawansowanych/nieresekcyjnych miejscowo lub przerzutowych DFSP. Leczenie imatynibem jest mało toksyczne, a profil objawów ubocznych jest dobrze poznany. Popieram finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.



### 3.2. *Opinia Prezesa NFZ*



## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

- **Leczenie według wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Główną metodą leczenia DFSP jest resekcja, przy czym jej cel musi być precyzyjnie określony, a sposób wykonania jest uzależniony od rozmiaru i umiejscowienia guza oraz aspektów estetycznych.

Okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Kontrola miejsca interwencji w 6 i 12 miesiącu po zastosowanej terapii.

Gdy zaobserwowano:

- nawrót – wykonanie ponownej resekcji (jeśli to możliwe) lub rozważenie radioterapii (jeśli wcześniej niestosowana) lub zastosowanie **imatynibu**, gdy metody interwencyjne prowadzą do wystąpienia nieakceptowalnych funkcjonalnych lub kosmetycznych rezultatów;
- przerzuty – rozważyć badanie kliniczne, **imatynibu**, chemioterapię, radioterapię lub resekcję (jeśli możliwa).

Radioterapia: 200 cGy dziennie; max. 5 - 6 tys. cGy.

Leczenie imatynibem: guzy z brakiem translokacji t(17; 22) mogą nie odpowiadać na leczenie imatynibem; molekularna cytogenetyka może być użyteczna przed wprowadzeniem terapii imatynibem.

Chemioterapia nie jest standardem postępowania u pacjentów z chorobą zlokalizowaną. U chorych z dużymi guzami na granicy operacyjności chemioradioterapia przedoperacyjna może poprawić wyniki leczenia.

Źródło: AW-7

- **Leczenie według wytycznych European Society for Medical Oncology (ESMO)**

Wytyczne przedstawione przez ESMO dotyczą leczenia mięsaków tkanek miękkich.

W odniesieniu do leczenia DFSP, zgodnie z zaleceniami zaproponowanymi przez ESMO imatynib stanowi standardową terapię dla tych chorych, u których nie można zastosować leczenia chirurgicznego lub z przerzutami wymagającymi terapii.

Źródło: AW-8

- **Polskie wytyczne**

Chemioterapia jest stosowana w indywidualnych przypadkach w zaawansowanych przypadkach (III i IV stopień zaawansowania. W DFSP stosowany jest imatynib, lek celowany molekularnie (PDGFRB).

Źródło: AW-9

#### 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

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

Wnioskodawca przedstawił :

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa imatynibu (Glivec®) w leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry.

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

###### 6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Zidentyfikowano [REDACTED] publikacji spełniających kryteria włączenia: [REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie badania zostały ocenione jako dowody naukowe o niskim poziomie wiarygodności wg. klasyfikacji EBM. niskiej jakości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 1. Charakterystyka metodyki włączonych badań (DFSP)**

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

Źródło: opracowanie autorów analizy

**Tabela 2. Charakterystyka opisów przypadków (DFSP)**

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

Źródło: opracowanie autorów analizy

We włączonych do analizy badaniach brało udział łącznie [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3. Skuteczność IMAT w leczeniu DFSP [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Podsumowanie- w analizie odnotowano następujące wyniki:

- Prawdopodobieństwo częściowej odpowiedzi na leczenie: 31,3 – 50,0%.
- Stabilizacja choroby nastąpiła u 10% (n=1) i 37,5% (n=6) pacjentów.
- Średni czas do progresji choroby wynosił 1,7 roku.
- Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia bez progresji i wynosiło ono 61,36% (zakres 33,25 - 80,53%).
- Progresja choroby nastąpiła u 18,8 do 50% pacjentów.
- Prawdopodobieństwo zgonu wynosiło 37,5% .

W opisach pojedynczych przypadków wykazano, iż objętość guza w czasie terapii ulegała zmniejszaniu, a ogólny stan zdrowia pacjenta poprawiał się.

Ponadto w publikacji [REDAKTOR] przedstawiono dane dla serii 12 przypadków.

- całkowita remisja: 4/12 (33,3%),
- częściowa remisja: 6/12 (50,0%),
- stabilizacja choroby: 0/12 (0,0%),
- progresja choroby: 1/12 (8,3%),
- czas do progresji choroby: 23,9 m-ca (7,7; NR).

Ograniczenia:

- w związku z brakiem odpowiednich badań nie było możliwe porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IMAT z aktualną praktyką kliniczną;
- z powodu braku badań dobrej jakości do analizy włączono charakteryzujące się bardzo niską jakością publikacje, szczególnie opisy pojedynczych przypadków;
- wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z [REDAKTOR] dotyczą pacjentów z i bez rearanżacji PDGFR (dane zostały dla wszystkich pacjentów przedstawione łącznie).

#### 6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono.

#### 6.1.3.2. Bezpieczeństwo

##### 6.1.3.2.1. Informacje z raportu

W badaniu [REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

Prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych oceniano w badaniu [REDAKTOR]

- wielu z pacjentów doświadczyło więcej niż jednego działania niepożądanego, niemniej działania te miały charakter łagodnych do umiarkowanych i były łatwe do opanowania poprzez modyfikację dawki terapeutycznej (redukcja dawki lub przerwanie leczenia).
- nie stwierdzono zgonów związanych z zastosowaniem IMAT.
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi były anemia, leukopenia, obrzęki, wysypka oraz nudności.

#### Informacje z ChPL:

- Bardzo częste działania niepożądane: zwiększenie masy ciała, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypiski/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, 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-17

- Publikacja

W.Ruka i wsp.; The partial response of lung metastases arising from *dermatofibrosarcoma protuberans* after one month of imatinib mesylate therapy - a case report; Journal of Oncology, Vol. 3, Nr 2, 165- 168.

Opis przypadku potwierdzający skuteczność leczenia imatynibem przerzutów DFSP.

Źródło: AW- 23

- Publikacja

Mizutani and all; British Journal of Dermatology 151, 232- 257

Opis przypadku potwierdzający skuteczność leczenia przerzutów DFSP imatynibem.

Źródło: AW-24

## 6.2. Analiza ekonomiczna

Podmiot odpowiedzialny [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny dołączył opracowanie [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### 6.3.1. Metodologia oceny

Opracowanie dotyczy decyzji o kontynuowaniu finansowania imatynibu (Glivec®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnymi, nawracającymi lub przerzutowymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP) na niezmienionych 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.

### 6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

#### 6.3.3.1. Informacje z raportu

Celem analizy jest określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o kontynuowaniu finansowania imatynibu (Glivec®) w leczeniu nieoperacyjnych, nawracających lub przerzutowych guzowatych włókniakomięsaków skóry u dorosłych na niezmienionych zasadach (tj. w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych).

Dokument przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny składa się z [REDACTED]  
[REDACTED]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono [REDACTED]

Przyjęto [REDACTED]

Na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Glivec® określono, że imatynib jest wskazany do stosowania w leczeniu:

1. dorosłych chorych z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP) oraz dorosłych chorych z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego

a także w leczeniu:

2. dorosłych chorych z nowo rozpoznaną ALL Ph+ oraz dorosłych chorych z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph+
3. dorosłych chorych z MDS/MPD związanymi z rearanżacją PDGFR
4. dorosłych chorych z zaawansowanym HES i (lub) CEL z rearanżacją FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ,
5. podgrup dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+,
6. pewnych podgrup dorosłych chorych z GIST.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Obliczając populację docelową chorych z rozpoznaniem DFSP, przyjęto założenia:

[Redacted text block]

Po uwzględnieniu tych wartości otrzymano, że liczba nowodiagnozowanych osób z

[Redacted text block]



## Koszty terapii

- Imatynib

[Redacted text block]

Tabela 5. Koszty imatynibu w leczeniu DFSP

	Dawka dobową w MDS/MPD		
Imatynib	800 mg		

- Chemioterapia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 7. Koszty inkrementalne

	T	T	+	T	T	+
	-			-		
T	-	-	-	-	-	-
T	-	-	-	-	-	-
T	-	-	-	-	-	-

W przypadku kontynuacji finansowania imatynibu w leczeniu nieoperacyjnych, nawracających lub przerzutowych guzowatych włókniakomięsaków skóry

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.3.2. Informacje z innych źródeł

Nie odnaleziono.

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]

Źródł:AW-4

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przestanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

### 7.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

[Redacted content]

Za finansowaniem:

- ✓ Lek jest zarejestrowany w w/w terapii, a brak innych standardowych, aktywnych leków w tej grupie rzadkich mięsaków tkanek miękkich
- ✓ Ze względu na rzadkość występowania tej grupy nowotworów (w Polsce około 5-10 przypadków DSFP jest w stadium nieoperacyjności i kwalifikuje się do terapii imatynibem) skuteczność terapii wykazano jedynie na nierandomizowanych grupach chorych oraz jednym badaniu II fazy będącym połączoną analizą 2 grup badawczych EORTC i SWOG. Wykazano bardzo wysoką skuteczność zbliżoną do skuteczności terapii zaawansowanego GIST z korzyścią kliniczną przekraczającą 70% (częściowe odpowiedzi i stabilizacja choroby łącznie), mediana czasu do progresji 20 miesięcy zaś roczne przeżycia całkowite przekraczają 85%. Skuteczność terapii imatynibem w nieoperacyjnym DFSP opiera się na udowodnionym leczeniu ukierunkowanym molekularnie przeciwko receptorowi płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR), którego aktywacja wiąże się z etiopatogenezą DFSP (powstanie genu fuzyjnego COL1A1/PDGF)
- ✓ Dodatkową korzyścią jest fakt, że około 40% nieresekcyjnych wyjściowo przypadków odpowiada na leczenie imatynibem w stopniu umożliwiającym resekcję zmian i u większości takich chorych nie ma konieczności kontynuacji terapii imatynibem.
- ✓ Imatynib jest lekiem bezpiecznym, o znanym profilu toksyczności, stosowanym w Polsce od 10 lat

- ✓ Obecna sytuacja dostępu do leczenia chorych na zaawansowany DFSP wymusza stosowanie chemioterapii niestandardowej w tym wskazaniu i chociaż problem dotyczy kilku chorych rocznie, to wprowadzenie programu przyczyni się do uporządkowania sytuacji terapii lekowych w Polsce.

Nie znajduję przyczyn, dla których terapia ta nie powinna być finansowana ze środków publicznych: bardzo wysoka skuteczność terapii w rzadkim wskazaniu.

Za finansowaniem:

- ✓ Bardzo wysoka skuteczność imatynibu w leczeniu nieoperacyjnych guzowatych włókniakomięsaków skóry
- ✓ Brak innych standardowych, aktywnych leków w tej grupie rzadkich mięsaków tkanek miękkich a lek ten jest zarejestrowany
- ✓ Glivec jest lekiem bezpiecznym, ze znanym profilem toksyczności, stosowany od wielu lat w Polsce
- ✓ Aktualny dostęp do leku w przypadku DFSP jest na zasadach chemioterapii niestandardowej co wydłuża czas do podania leku

Biorąc pod uwagę fakt, że udowodniono skuteczność leku, wnioskuję o finansowanie terapii ze środków publicznych.

Za finansowaniem:

- ✓ Dotychczasowe leczenie chorych na zaawansowane i/lub przerzutowe postaci DFSP jest złe. Jedynym skutecznym lekiem w takim stadium zaawansowania jest imatynib, inne sposoby leczenia są nieskuteczne. Opublikowane doniesienia i badania kliniczne potwierdzają bardzo wysoką skuteczność terapii imatynibem chorych na DFSP z potwierdzoną rearanżacją genów *COL1A1/PDGFβ*. Leczenie imatynibem jest stosunkowo mało toksyczne. Liczba chorych z zaawansowanymi postaciami DFSP kwalifikujących się do tej terapii jest niewielka (w Polsce poniżej 20 chorych/ rok).

Za finansowaniem:

- ✓ Wnioskowana terapia jest jedynym obecnie dostępnym skutecznym sposobem leczenia systemowego w tym wyjątkowo rzadkim mięsaku.
- ✓ Dostępne dane z literatury z badań wieloośrodkowych przeprowadzonych w Europie i USA potwierdzają wysoką skuteczność ww. leku. Obiektywne odpowiedzi na leczenie obserwowano u ponad 70% chorych, z medianą czasu do progresji 20 miesięcy. Roczne przeżycia całkowite przekraczają 85%.
- ✓ Znane są czynniki kwalifikujące do leczenia imatinibem w DFSP. Leczenie stosowane jest jedynie u chorych, u których w komórkach nowotworowych stwierdza się rearanżację genów *COL1A1/PDGFβ*.
- ✓ Korzystna odpowiedź na leczenie imatinibem może u znacznego odsetka pacjentów (40%) umożliwić radykalne leczenie operacyjne, po którym dalsze leczenie wnioskowanym lekiem nie jest konieczne.

- ✓ Wydaje się, że koszt wnioskowanej terapii jest stosunkowo wysoki, ale na podstawie danych epidemiologicznych można spodziewać się w Polsce jedynie kilku – do 10 przypadków DFSP w nieoperacyjnym stadium zaawansowania, w ciągu roku.

Nie potrafię wskazać istotnych przyczyn, dla których ta terapia nie powinna być finansowana ze środków publicznych, w tym wyjątkowo rzadkim wskazaniu.

### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

#### Bezpieczeństwo

W badaniach [Redacted] wykazano, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi były anemia, leukopenia, obrzęki, wysypka oraz nudności, niemniej działania te miały charakter od łagodnych do umiarkowanych i były łatwe do zniesienia. Wyniki te potwierdziły włączone do [Redacted], w których raportowano głównie łagodne działania niepożądane takie jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, skórne, mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, czy podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

#### Wnioski

[Redacted text block]

#### Wyniki analizy finansowej

W przypadku kontynuacji finansowania imatynibu w leczeniu DFSP, w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych, zmiana wydatków, [Redacted]

[Redacted text block]

**Eksperti kliniczni** poproszeni o ocenę imatynibu w leczeniu DFSP stwierdzają, że:

- Podstawową metodą stosowaną w leczeniu DFSP jest leczenie chirurgiczne
- Imatynib jest stosowany w zaawansowanych/ nieoperacyjnych przypadkach
- Jest to jedyna skuteczna terapia dla takiej populacji pacjentów, nie ma innej alternatywy leczenia
- Potencjalna populacja chorych, u których stosuje się lek jest bardzo mała, 10- 15 osób rocznie

## 8. Załączniki

<Wybrane cytowane publikacje o istotnym znaczeniu dla wniosków z raportu, przedkładane Radzie Konsultacyjnej wraz z raportem>

[Redacted text block]

- AW-4. Lista zgodności z wytycznymi: Glivec DFSP
- AW-5. Charakterystyka produktu leczniczego Glivec® (imatynib)
- AW-6. Zlecenie MZ- pismo MZ-PLE-460-8365-246/GB/10 z dnia 19.04.2010 r. dotyczące przygotowania rekomendacji
- AW-7. NCCN- wytyczne kliniczne leczenia DFSP
- AW-8. ESMO- wytyczne kliniczne leczenia DFSP
- AW-9. W. Ruka i wsp.; Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych- zasady postępowania diagnostyczno- terapeutycznego- uzgodnienia ekspertów; [www.opk.viamedica.pl](http://www.opk.viamedica.pl)

[Redacted text block]

- AW-14. Pismo AOTM/4574/OT/073/396/10/AB z dnia 23.12.2010 r.- prośba o zmianę terminu oceny
- AW-15. Pismo MZ-PLE-460-8365-366/GB/11- nowy termin oceny (28.02.2011 r.)
- AW-16. Załącznik do rozporządzenia MZ z dnia 11.01.2010 zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych
- AW-17. Komunikat firmy Novartis® skierowany do pracowników ochrony zdrowia, 19.10.2006 r.

[Redacted text block]



AW-23. W.Ruka i wsp.; The partial response of lung metastases arising from *dermatofibrosarcoma protuberans* after one month of imatinib mesylate therapy - a case report; Journal of Oncology, Vol. 3, Nr 2, 165- 168.

AW-24. Mizutani and all; British Journal of Dermatology 151, 232- 257

AW-25. HAS- rekomendacja finansowania

AW-26. SMC- brak rekomendacji

AW-27. PBAC- PUBLIC SUMMARY DOCUMENT- Glivec- rekomendacja finansowania