



Rekomendacja nr 5/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 lutego 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju.

Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej uznaje, że analizowane² dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania oraz kosztów terapii imatynibem guzowatych włókniakomięsaków skóry wskazują na potrzebę poprawy jakości opieki roztaczanej nad pacjentami z tym schorzeniem, poprzez utworzenie programu zdrowotnego, realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju, celem optymalizacji procesu diagnostyki i terapii. Kontynuowanie finansowania przedmiotowej terapii na dotychczasowych zasadach, do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego, zapewni pacjentom z nieoperacyjnymi, nawracającymi lub przerzutowymi włókniakomięsakami skóry odpowiedni dostęp do wpływającej na poprawę stanu ich zdrowia terapii.

Problem zdrowotny

Włókniakomięsak guzowaty skóry (ang. dermatofibrosarkoma protuberans 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%).²



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%).²

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 r. ż), ze zbliżoną zapadalnością u obu płci.²

DFSP wywodzi się z tkanki łącznej, u ponad 90% przypadków stwierdza się nadliczbowy chromosom pierścieniowy lub unikalną translokację chromosomów 17 i 22 t17;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.²

DFSP ma zwykle powolny przebieg z wczesnie pojawiającymi się bezbolesnymi guzami skóry, które mogą mieć zabarwienie różowawe, ciemnoczerwone lub nawet niebieskawe, szczególnie na obrzeżach. Z czasem rozwija się coraz większa masa nowotworowa, która ostatecznie przekształca się w duży, grzybiasty guz.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Standardowym postępowaniem w leczeniu chorych na zaawansowane, nieresekcyjne guzowate włókniakomiesaki skóry (DFSP) jest stosowanie imatynibu. Brak jest alternatywnej opcji terapeutycznej dla chorych na nieoperacyjne DFSP. Radioterapia i chemioterapia (najczęściej stosowane są doksorubicyna, dakarbazyna, ifosfamid; rzadziej - cisplatyna, metotreksat i winkrystyna) u chorujących na DFSP jest mało skuteczna. Z uwagi na stopień zaawansowania choroby (stadium nieoperacyjne lub nieoperacyjne z przerzutami), alternatywnym postępowaniem dla leczenia imatynibem jest jedynie opieka paliatywna, leczenie przeciwbólowe i wspomagające).^{3, 4, 5}

Polskie rekomendacje postępowania u chorych na mięsaki tkanek miękkich u osób dorosłych⁶ zalecają imatynib jako jedyny lek do stosowania w leczeniu zaawansowanych DFSP. Zgodnie z wytycznymi chemioterapia jest stosowana w indywidualnych przypadkach w III i IV stopniu zaawansowania. W DFSP imatynib jest stosowany jako lek celowany molekularnie (PDGFRB).⁶

Opis wnioskowanego świadczenia

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl (gen kodujący białko wykazujące nieprawidłową zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej) *in vitro*, w komórce i *in vivo*. Związek ten w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML (ang. chronic myeloid leukemia – przewlekła białaczka szpikowa) z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukemia - ALL) z dodatnim chromosomem Philadelphia. W badaniach *in vivo* na modelach zwierzęcych z

użyciem Bcr-Abl dodatnich komórek nowotworowych, imatynib samodzielnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe. 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. *In vitro* imatynib hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), w których stwierdzono ekspresję mutacji *kit*. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP.⁷ Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.⁷

Produkt leczniczy imatynib jest wskazany w leczeniu⁷:

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myeloid leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu;
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego;
- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią;
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii;
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR);
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α .

Ponadto imatynib jest wskazany w⁷:

- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

Zlecenie MZ obejmuje leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib).²

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność produktu leczniczego imatynib została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika

odpowiedzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz na podstawie okresu przeżycia bez wznowy w leczeniu adjuwantowym GIST. Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone). Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.⁷

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.²

Efektywność kliniczna

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa imatynibu w leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry. Zidentyfikowano 6 publikacji spełniających kryteria włączenia: 2 prospektywne badania jednoramienne, 4 publikacje opisujące przypadki kliniczne. Wszystkie badania zostały ocenione, jako dowody naukowe o niskim poziomie wiarygodności.²

Nie zidentyfikowano żadnego badania umożliwiającego porównanie imatynibu z aktualną praktyką kliniczną leczenia DFSP w Polsce, dlatego też analiza efektywności klinicznej została ograniczona do przedstawienia wyników.²

We włączonych do analizy badaniach brało udział łącznie 26 pacjentów. Ponadto 16 pacjentów zostało uwzględnionych w ramach opisów przypadków. Średnia wieku pacjentów w badaniach, których wyniki przytoczono w raporcie² wynosiła ok. 48 lat. U większości pacjentów stwierdzono DFSP lokalnie zaawansowany lub przerzutowy.

W badaniach poddano analizie następujące punkty końcowe i 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%.²

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225) z udziałem 12 pacjentów z DFSP leczonych produktem leczniczym imatynib w dawce 800 mg na dobę. Zostanie ono szczegółowo przytoczone, ze względu na relatywnie dużą liczbę obserwowanych pacjentów. Ich wiek wahał się od 23 do 75 lat. Byli to pacjenci z DFSP z przerzutami i miejscową wznową po wstępnej resekcji, którzy w chwili włączenia do badania zostali uznani, jako nie kwalifikujący się do ponownej resekcji. Wstępne dowody skuteczności leku uzyskano na podstawie obiektywnych wskaźników odpowiedzi. Spośród 12 pacjentów włączonych do badania, u 9 uzyskano całkowitą odpowiedź, a u 8 – odpowiedź częściową. Trzech spośród pacjentów z odpowiedzią częściową zostało następnie wyleczonych za pomocą zabiegu chirurgicznego. Mediana czasu trwania leczenia w badaniu B2225 wynosiła 6,2 miesiące, maksymalnie 24,3 miesiące. Kolejnych 6 pacjentów z DFSP leczonych produktem leczniczym imatynib, w wieku od 18 miesięcy do 49 lat opisano w 5 opublikowanych opisach przypadków. Dorosłych pacjentów opisywanych w literaturze leczono produktem leczniczym imatynib w dawce 400 mg (4 przypadki) lub 800 mg (1 przypadek) na dobę. Dziecko otrzymywało dawkę 400 mg/m²pc. na dobę, zwiększoną następnie do 520 mg/m² pc. na dobę. U 5 pacjentów uzyskano odpowiedź: u 3 – całkowitą, a

u 2 – częściową. Mediana czasu trwania leczenia opisywanego w literaturze wahała się od 4 tygodni do ponad 20 miesięcy. Translokacja (17:22)[(q22;q13)] lub jej produkt genowy były obecne u prawie wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie produktem leczniczym imatynib.⁷

W opisach pojedynczych przypadków wykazano, iż objętość guza w czasie terapii ulegała zmniejszeniu, a ogólny stan zdrowia pacjenta poprawiał się. Ponadto w cytowanej w raporcie² publikacji *Heinrich (2008)* przedstawiono dane dla serii 12 przypadków, gdzie całkowitą remisję uzyskano u 4/12 pacjentów (33,3%), częściową remisję u 6/12 pacjentów (50,0%), stabilizację choroby u 0/12 (0,0%), progresję choroby u 1/12 (8,3%), czas do progresji choroby wyniósł 23,9 m-ca (7,7).²

Odnaleziono 2 publikacje, które nie zostały włączone do analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny. Dotyczą one opisów 2 przypadków. Wyniki tych obserwacji potwierdzają wnioski płynące z analizy.²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, po podaniu imatynibu odnotowano, jako 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.⁷

Częstymi działaniami niepożądanymi był: 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.⁷

Po wprowadzeniu imatynibu do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane: krwotok z guza, martwica guza, wstrząs anafilaktyczny; obrzęk mózgu, krwotok do ciała szklстого, tamponada serca, zapalenie osierdzia, zator, zakrzepicę, ostrą niewydolność oddechową; śródmiąższową chorobę płuc, niedrożność jelit, zapalenie uchyłka, perforacje w obrębie układu oddechowego, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, rogowacenie liszajowate, liszaj płaski, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, martwicę lub jałową martwicę głowy kości udowej. W roku 2006 podmiot odpowiedzialny rozszerzył informacje w ChPL o potrzebę monitorowania pacjentów z chorobami serca lub czynnikami ryzyka niewydolności serca.⁷

W analizowanych badaniach włączanych do przeglądu systematycznego odnotowano, jako najczęstsze działania niepożądane: anemię, leukopenię, obrzęki, wysypkę oraz nudności.²

Efektywność kosztowa

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy kosztów- efektywności. Uzasadnił to faktem, że DFSP jest chorobą ultra rzadką, a preparat imatynib otrzymał status leku sierocego w tym wskazaniu. Niewielka liczba pacjentów (wg. autorów analizy klinicznej 10-15 pacjentów/rok)

determinuje wg. podmiotu odpowiedzialnego podejście egalitarystyczne do problemu, a nie utylitarystyczne.²

Wpływ na budżet płatnika

Materiały przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dotyczą analizowanego problemu decyzyjnego, czyli kontynuacji lub zaprzestania finansowania imatynibu 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). Celem analizy jest określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o kontynuowaniu finansowania imatynibu 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).²

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Ze względu na bardzo małą populację docelową i brak możliwości precyzyjnego określenia rozpoznania w oparciu o rozpoznania wg ICD-10 oraz wiarygodny sposób oszacowania wielkości populacji przez autorów analiz HTA (populacja zgodna z oszacowaniami ekspertów) nie występowało o dane z NFZ.²

Obliczając populację docelową chorych z rozpoznaniem DFSP, przyjęto założenia: częstość występowania DFSP wynosi 0,8-4,2 przypadków na milion osób rocznie (średnio 2,5 chorego na milion mieszkańców); w Polsce na DFSP zapada rocznie 77 osób. Resekcja jest standardowym postępowaniem stosowanym w leczeniu DFSP- ok. 90% chorych kwalifikuje się do operacji, natomiast pozostała część (10%) nie. Nawroty występują u 13-60% chorych (w analizie wpływu na budżet przyjęto wartość średnią z tego przedziału: 36,5%). Przerzuty są obserwowane u 1-4% pacjentów (w analizie wpływu na budżet przyjęto wartość średnią z tego przedziału: 2,5%). Do stosowania imatynibu kwalifikuje się blisko 50% osób ze zdiagnozowanym DFSP.²

Po uwzględnieniu tych informacji oszacowano, że liczba nowodiagnozowanych osób z nieoperacyjnymi, nawracającymi lub przerzutowymi włókniakomięsakami skóry w Polsce wynosi 38 osób rocznie. Populacja z DFSP stanowi wg. obliczeń autorów analizy 15% wszystkich chorych, którzy mogą przyjmować imatynib w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych.²

Eksperci kliniczni określają liczebność polskiej populacji wnioskowanej na: ok. mniej niż 20 osób/rok⁴; 10-15 przypadków rocznie³; 5-10 nowych przypadków rocznie⁵. Wg. informacji Kliniki Nowotworów Tkanek miękkich, Kości i Czerniaka w Centrum Onkologii- Instytut w Warszawie rocznie rozpoznawanych jest około 10 przypadków⁸.

Prognozowana liczba rocznych terapii imatynibem w DFSP w ramach świadczenia w chemioterapii niestandardowej w latach 2010- 2012 wynosi odpowiednio 11-13 przypadków.²

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika rozważone zostały dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” dotyczy bieżącej sytuacji, w której część chorych na nieoperacyjne, nawracające lub przerzutowe guzowate włókniakomięsaki skóry jest leczonych za pomocą imatynibu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych. Scenariusz „nowy” zakłada zaprzestanie finansowania terapii imatynibem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych, a pacjenci

z DFSP będą otrzymywali jedną z następujących opcji terapeutycznych: chemioterapię lub radioterapię.²

Dla każdego ze scenariuszy rozważono warianty prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny, dotyczące wielkości populacji chorych z DFSP kwalifikujących się do leczenia. Całkowity koszt chemioterapii wyznaczono jako sumę kosztu leków oraz kosztów ich podania (gdzie średni koszt podania leków w chemioterapii w tym wskazaniu wynosi 1912,50 zł). Otrzymano, że średni koszt cyklu chemioterapii stosowanej w leczeniu DFSP wynosi 2 305,38 zł. Radioterapia jest finansowana w ramach leczenia szpitalnego. Koszt całego procesu leczenia za pomocą radioterapii wynosi 408 zł.²

Określono roczne koszty terapii: imatynibem na ok. ■■■ mln zł; chemioterapii (przy założeniu, że w ciągu roku chory otrzymuje 9 cykli leczenia) na ok. 20,75 tys. zł oraz radioterapii na 408 zł.²

W przypadku kontynuacji finansowania imatynibu w leczeniu nieoperacyjnych, nawracających lub przerzutowych guzowatych włókniakomięsaków skóry na niezmiennych zasadach (w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej zawartego w wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych), płatnik publiczny będzie ponosił wyższe koszty niż w przypadku zaprzestania finansowania tego świadczenia. Koszt inkrementalny w wariancie prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym) wyniesie 2,48 mln zł (2,06 mln zł; 2,89 mln zł) w 2011 r. oraz odpowiednio 2,69 mln zł (2,06 mln zł; 3,31 mln zł) w roku 2012.²

Zalecenia Prezesa dotyczące poziomu lub sposobu finansowania rekomendowanych technologii

Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, które aktualnie wchodzi w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez usunięcie przedmiotowego świadczenia z cytowanego programu i utworzenie finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia terapeutycznego programu zdrowotnego, który będzie realizowany w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju (ze względu na optymalizację procesu diagnostyki i leczenia).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii Rekomendacje kliniczne przedstawione w wytycznych European Society for Medical Oncology (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.⁹

Główną metodą leczenia DFSP według wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁰ jest resekcja, przy czym jej cel musi być precyzyjnie określony, a sposób wykonania jest uzależniony od rozmiaru i umiejscowienia guza oraz aspektów estetycznych. Obowiązuje okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Kontrola miejsca interwencji w 6 i 12 miesiącu po zastosowanej terapii.

Gdy zaobserwowany zostanie nawrót zalecane jest 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. Gdy zaobserwowane zostaną przerzuty należy rozważyć badanie kliniczne, imatynibu, chemioterapię, radioterapię lub resekcję (jeśli możliwa). Radioterapia: 200 cGy dziennie; max. 5 - 6 tys. cGy.¹⁰

Guzy z brakiem translokacji t(17; 22) mogą nie odpowiadać na leczenie imatynibem, stąd przed wprowadzeniem terapii imatynibem może być użyteczna cytogenetyka molekularna. Chemioterapia nie jest standardem postępowania u pacjentów z chorobą zlokalizowaną. U chorych z dużymi guzami na granicy operacyjności chemioradioterapia przedoperacyjna może poprawić wyniki leczenia.¹⁰

Zidentyfikowano trzy rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych. Australijski PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) rekomenduje finansowanie leczenia DFSP imatynibem ze środków publicznych. Francuski HAS (Haute Autorite de Sante) rekomenduje finansowanie leczenia DFSP imatynibem na poziomie 100%.²

Szkockie SMC (Scottish Medicines Consortium) nie dało rekomendacji finansowania imatynibu ze względu na brak złożenia analiz.²

Dane na temat stanu finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w innych krajach nie zostały zidentyfikowane.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), uzupełnionego pismem z dnia 10 stycznia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-366/GB/11) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 12/2011 z dnia 28 lutego 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/2011 z dnia 28 lutego 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib).
2. Raport AOTM-OT-0383 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej: Glivec® (Imatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry.
3. Opinia eksperta - Doc. dr hab. med. [redacted] opinia z dnia 21.01.2011 r.
4. Opinia eksperta - Doc. dr hab. med. [redacted] opinia z dnia 26.01.2011 r.
5. Opinia eksperta - Dr n. med. [redacted]; opinia z dnia 08.02.2011 r.
6. W. Ruka i wsp.; Mięsaaki tkanek miękkich u dorosłych- zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego- uzgodnienia ekspertów; www.opk.viamedica.pl.
7. Charakterystyka produktu leczniczego.
8. Opinia eksperta - [redacted]; opinia z dnia 25.01.2011 r.
9. ESMO- wytyczne kliniczne leczenia DFSP

10. NCCN- wytyczne kliniczne leczenia DFSP