



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 12/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.
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)**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, polegającą na usunięciu świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Rada stoi na stanowisku, aby do czasu utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.

Uzasadnienie stanowiska

Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu guzowatych włókniakomięsaków skóry wskazują na potrzebę usprawnienia sposobu leczenia tych chorych oraz poprawienia jakości opieki poprzez utworzenie programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego, zasadne jest kontynuowanie finansowania tej terapii na dotychczasowych zasadach.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Glivec® (imatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0383.

Problem zdrowotny



Włóknakiomięsak guzowaty skóry (ang. *dermatofibrosarcoma protuberans* – DFSP; kod ICD-10: C49) to mięsak tkanek miękkich (tu: skóry i tkanki podskórnej), którego komórki są zróżnicowane fibroblastycznie lub miofibroblastycznie. Nowotwór rośnie w postaci guza lub płaskiej zmiany, wykazując 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%)¹.

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%)¹.

DFSP ma zwykle powolny przebieg z wczesnie pojawiającymi się bezbolesnymi guzami skóry. Z czasem rozwija się coraz większa masa nowotworowa, która ostatecznie przekształca się w duży, grzybiasty guz¹.

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 częstością u obu płci¹.

Roczna liczba przypadków nieoperacyjnych DFSP w Polsce, kwalifikujących się do terapii imatynibem szacowana jest na 5-15¹.

Obecna standardowa terapia

W rozpatrywanej populacji terapię standardową stanowi obecnie leczenie imatynibem¹. Interwencjami, które mogłyby zastąpić imatynib w przypadku zaprzestania jego finansowania ze środków publicznych są radioterapia i 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 paliatywny¹.

Proponowana terapia

Glivec® zawiera imatynib (w postaci metanosulfonianu) w kapsułkach twardych lub tabletkach powlekanych².

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej (kod ATC: L01XE01), który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl *in vitro*, w komórce i *in vivo*. Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. PDGF - *Platelet-Derived Growth Factor*), PDGFR i czynnika komórek pnia (ang. *Stem Cell Factor* - SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. 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. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl².

Glivec[®] jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi lub z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego (oraz we wskazaniach innych niż DFSP, pozostających poza zakresem prezentowanej opinii)².

Stosowanie imatynibu u chorych z DFSP jest zalecane w polskich, wielospecjalistycznych rekomendacjach postępowania u dorosłych chorych na mięsaki tkanek miękkich (2009) oraz przez NCCN (2010) i ESMO (2010). Rekomendacje dotyczące finansowania w DFSP: HAS (Francja, 2008) – pozytywna, PBAC (Australia, 2008) – pozytywna, SMC (Szkocja, 2007) – negatywna, ze względów formalnych¹.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, do którego włączono 6 badań (2 prospektywne badania jednoramienne, 4 opisy przypadków), w których opisano skuteczność lub bezpieczeństwo zastosowania imatynibu 800 mg/d, w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP) oraz dorosłych chorych z nawracającymi DFSP lub z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do interwencji chirurgicznej¹.

W badaniach włączonych do analizy brało udział łącznie 26 pacjentów, ponadto 16 pacjentów zostało uwzględnionych w opisach przypadków. U większości pacjentów stwierdzono DFSP lokalnie zaawansowany lub przerzutowy. Prawdopodobieństwo wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie wynosiło od 31,3 do 50%. Stabilizacja choroby nastąpiła u 10% (n=1) i 37,5% (n=6) pacjentów. Progresja nastąpiła u 18,8 do 50% pacjentów, a średni czas do progresji choroby wynosił 1,7 roku. W 1 badaniu analizowano prawdopodobieństwo rocznego przeżycia bez progresji; wynosiło ono 61,36% (zakres 33,25 - 80,53%). Prawdopodobieństwo zgonu oceniane w 1 badaniu wynosiło 37,5%. W opisach pojedynczych przypadków wykazano, iż objętość guza w czasie terapii ulegała zmniejszaniu, a ogólny stan zdrowia pacjenta poprawiał się. W jednej z publikacji przedstawiono dodatkowo dane dla serii 12 przypadków. Całkowita remisja nastąpiła u 4 (33,3%) pacjentów, a częściową remisję odnotowano u 6 (50%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono stabilizacji choroby. Progresja choroby nastąpiła u 1 pacjenta a czas do jej wystąpienia wyniósł 23,9 miesiąca¹.

Analizę efektywności klinicznej oceniono jako zgodną z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej, z wyjątkiem faktu pominięcia 2 doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu (badania typu „opis przypadku”; ich uwzględnienie nie zmienia wniosków z analizy). Analiza nie ma charakteru porównawczego, ponieważ nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym porównano imatynib do przyjętych komparatorów (chemioterapii lub radioterapii); dostępne badania charakteryzują się bardzo niską

jakością. Do analizy nie włączono badań, które pozwoliłyby na oszacowanie efektów zdrowotnych opcjonalnych interwencji¹.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Glivec® po podaniu bardzo często występują: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości, zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała. Różnorodne działania niepożądane, które można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów” najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu produktu leczniczego Glivec® oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych. Opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek. W badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych².

Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane: krwotok z guza/martwica guza, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk mózgu, krwotok do ciała szklanego, zapalenie osierdzia, tamponada serca, zakrzepica/zator, ostra niewydolność oddechowa, śródmiąższowa choroba płuc, niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej rogowacenie liszajowate, liszaj płaski².

W badaniach włączonych do przedstawionego przeglądu systematycznego (jednoramiennych) w czasie stosowania imatynibu najczęstszymi działaniami niepożądanymi były anemia, leukopenia, obrzęki, wysypka oraz nudności (o charakterze łagodnym do umiarkowanego). W opisach przypadków również raportowano głównie łagodne działania niepożądane takie jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, skórne, mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, czy podwyższony poziom enzymów wątrobowych¹.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy kosztów-efektywności, uzasadniając to małą liczbą pacjentów (DFSP jest chorobą ultra rzadką) i statusem leku sierocego produktu leczniczego Glivec® w rozważanym wskazaniu¹.

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie wpływu na system ochrony zdrowia szacowano wpływ zaprzestania finansowania imatynibu na budżet płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że pacjenci obecnie kwalifikowani do leczenia imatynibem w scenariuszu „nowym” będą poddawani wyłącznie chemioterapii (50%) lub radioterapii (50%), przy liczbie rocznych terapii imatynibem oszacowanej na 11-13 rocznie. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami 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 2012 r. Metodę analizy uznano za zgodną z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej¹.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. „Glivec® (imatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0383
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec®