



Rekomendacja nr 45/2014

z dnia 10 lutego 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego
podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele
lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana
przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48),
nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory
złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49),
nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki
piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka
miękka (nie określone) (C49.9)**

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9), jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), jako świadczenia realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Zdaniem Prezesa, finansowanie ze środków publicznych sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach, bez jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z rodziny PEC-oma jest nieuzasadnione.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sirolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3,



C49.9, jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu PEC-oma, realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), odnaleziono dane wskazujące na skuteczność sirolimusu w tych stanach klinicznych.

Dla nowotworu z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma) brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9).

Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych mają być stosowane poza przyporządkowanym im tam kodom ICD-10.

Zgodnie z ustawą z dnia 11 października 2013 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustawy (Dz. U. z 2013 poz. 1290) obecny program chemioterapii niestandardowej na dotychczasowych zasadach zostaje przedłużony do końca grudnia 2014 r.

Problem zdrowotny

Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Typ nieokreślony dotyczy przy tym przypadku, gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich latach rozpoznawany był u około 600 kobiet oraz u około 15 000 mężczyzn rocznie (standaryzowane współczynniki zachorowalności w 2010 r. wynosiły, odpowiednio, 16,9 i 52,2 na 100 000 osób). Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów – w 2010 r. zarejestrowano 22 374 zgonów, w tym 6 170 u kobiet i 16 204 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,3% i 56,2%).

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięszaki tkanek miękkich, MTM) w populacji występują rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, większość występuje sporadycznie. Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo.

Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

Opis wnioskowanego świadczenia

Sirolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne sirolimusu zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusu i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że sirolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, Rapamune (sirolimus) jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

Sirolimus posiada status leku sierocego w leczeniu chronicznego niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka oraz w prewencji dysfunkcji tętniczo-żylnych u pacjentów, u których chirurgicznie wytworzono połączenie naczynia tętniczego z żylnym w celu zapewnienia dostępu naczyniowego do hemodializy.

Sirolimus obecnie refundowany jest jako lek dostępny w aptece na receptę, z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.

W przypadku wskazań będących przedmiotem oceny sirolimus jest obecnie finansowany jako świadczenie realizowane w ramach chemioterapii niestandardowej.

Alternatywna technologia medyczna

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

W piśmiennictwie brak jest danych odnośnie metod leczenia nowotworu oskrzela lub płuca nieokreślonych, tzn. w przypadku, gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

U chorych na określone raki płuca zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed (raki niedrobnokomórkowe), a w przypadku drobnokomórkowego raka płuca najczęściej stosowany jest schemat złożony z cisplatyny i etopozydu. W stadium zaawansowanym można rozważyć zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib).

Ze względu na fakt stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej (a więc wówczas gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu) oraz rodzaj wskazania (nowotwór nieokreślony) trudno wskazać jednoznacznie komparator dla sirolimusu w rozpoznaniu C34.9.

Odnosnie mięsaków tkanek miękkich, w piśmiennictwie nie jest wprowadzone rozróżnienie dotyczące terapii ze względu na umiejscowienie nowotworu tkanki łącznej i tkanki miękkiej; różnice w sposobach leczenia wynikają w większości z podtypów MTM. Stosowanie sirolimusu może mieć miejsce tylko w przypadku nowotworu typu PEComa (nowotwór z epithelioidalnych komórek przynaczeniowych), w leczeniu którego brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym.

Odnosnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epithelioidalnych komórek przynaczeniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych. Zidentyfikowane opracowanie to studium 3 przypadków chorych na zaawansowane nowotwory PEC-oma, którzy poddani zostali terapii sirolimusem w zróżnicowanych dawkach. U 2 chorych zaobserwowano istotną odpowiedź kliniczną (a radiologiczne cechy odpowiedzi u wszystkich chorych), w tym u jednego pacjenta odnotowano prawie całkowitą odpowiedź trwającą ponad 16 miesięcy. Potwierdzono utratę ekspresji białka TSC2 i wyjściowo cechy aktywacji szlaku mTOR.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Rapamune, do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sirolimusu należą: zakażenie układu moczowego, trombocytopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunka, zaparcia, nudności, trądzik, ból stawów, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi oraz zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

W odnalezionym studium przypadków do zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zmęczenie i biegunka.

W opinii eksperckiej Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc podkreślono, że stosowanie sirolimusu może powodować liczne działania niepożądane, w tym ciężkie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w ocenianych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie sirolimusem wyniosła w roku 2012 – 7 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku – 8 wniosków, a łączna kwota refundacji odpowiednio 373 532,98 zł oraz 265 359,24 zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, brak rekomendacji odnoszących się do wskazania C34.9. Żadna z rekomendacji dotyczących ogólnie leczenia raka oskrzela/płuca nie przewiduje stosowania sirolimusu.

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich (które mogą być kwalifikowane do kodów C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9), na podstawie dowodów anegdotycznych, dopuszcza się możliwość eksperymentalnego stosowania inhibitorów mTOR w nowotworach z epitelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), które są bardzo rzadką grupą nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, zgodnie z rekomendacjami: Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego 2011, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, European Society for Medical Oncology 2012 oraz National Comprehensive Cancer Network 2013.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania sirolimusu (produkt leczniczy: Rapamune) w żadnym z wymienionych wskazań: C34.9 (nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco, nieokreślone), C48 (nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), C48.0 (nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa), C49 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone) C49.3 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej klatki piersiowej), C49.9 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone).

Brak jest danych dotyczących aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ocenianego leku w rozpatrywanych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.10.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), oraz z dnia 15.10.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej podanie sirolimusu we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C49.9; C48 i C48.0, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu oraz podanie sirolimusu we wskazaniach określonych kodami ICD-10; C49; C49.3 i C34.9, na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej: AOTM-OT-431-46/2013. Sirolimus we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9).