



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 144/2016 z dnia 16 maja 2016 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
sirolimusum	Rapamune, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., 5909990985210	- stwardnienie guzowate; - limfangioleiomiomatoza;
	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	- nowotwór z epithelioidnych komórek przynacznyniowych;

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazania dotyczą chorób stosunkowo rzadkich, w których przypadku ocena opiera się na stosunkowo słabszych dowodach. 2 czerwca 2014 Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją sirolimusum w tych wskazaniach (opinia 143/2014) na podstawie dostępnych wówczas „2 badań (wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, nierandomizowane), wskazujących na istotną klinicznie efektywność sirolimusu w lymphangioleiomyomatosis (LAM) sporadycznym lub związanym ze stwardnieniem guzowatym (Bissler JJ i wsp. NEJM 2008 oraz Davies DM i wsp. Clin Cancer Res 2011) w ciągu dwóch lat obserwacji.”

Analiza piśmiennictwa (Sasongko 2015) wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie całkowitej redukcji objętości guzów SEGA u 30 pacjentów leczonych sirolimusem i ewerolimusem przez okres od 3 do 12 miesięcy (MD [95%CI] - 1,23 cm³ (-2,32;-0,13), p=0,03). W zakresie analizy dotyczącej pomiaru średnicy guzów, do której włączono 13 pacjentów leczonych sirolimusem przez okres od 5–12 miesięcy, również wykazano istotną statystycznie różnicę w porównaniu do parametrów początkowych (MD [95%CI] -7,95 mm (-11,82;-4,01) p<0,0001).



Analiza dotycząca skuteczności sirolimusu w leczeniu guzów AML w nerkach u 16 pacjentów wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy objętością początkową guzów a objętością po 12 miesiącach leczenia sirolimusem (MD [95%CI] $-39,5 \text{ cm}^3$ (-48,85;-30,15); $p < 0,00001$). Podobne wyniki dała analiza średniej wartości średnicy guza przeprowadzona dla wyników 35 pacjentów. Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszanie się guzów względem wyjściowej średnicy (MD [95%CI] $-69,03 \text{ mm}$ (-158,05; 12,65); $p = 0,008$).

W przeglądzie Peng 2014 analizowano skuteczność leczenia sirolimusu w terapii angiomiolipoma nerek. Całkowita odpowiedź guzów nerki AML wyniosła 46,8% (44 z 94) w pierwszym roku terapii, natomiast u pacjentów leczonych dwa lata odsetek odpowiedzi wyniósł 43,5% (20 z 46). Wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie po drugim roku, odsetek odpowiedzi wyniósł 5% (2 z 40).

W badaniu McCormack 2011 obejmującym 89 pacjentów leczonych przez 12 miesięcy sirolimusem, stwierdzono poprawę stanu klinicznego pod względem natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-D), jakości życia oraz funkcjonalnej wydolności organizmu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie przerw podczas 6-minutowego spaceru, a także w badaniu zdolności dyfuzji gazu w płucach (DLCO).

Zdarzenia niepożądane opisane w 8 doniesieniach naukowych włączonych do przeglądu Sasongko 2015 wystąpiły u nieco ponad połowy pacjentów, w tym u ponad 10% chorych wystąpiło: owrzodzenie jamy ustnej – u 54.5% pacjentów; hypertriglicydemia – 28.3%; infekcja górnych dróg oddechowych 26.3%; trądzik/trądzikopodobne zapalenie skóry – 19.2%; zapalenie zatok – 16.2%; białkomocz – 16.2%; hipercholesterolemia - 15.2%; grzybica/inne problemy skórne – 14.1%; leukocytoza – 14.1%; biegunka – 12.1%; anemia – 12.1%; zapalenie ucha środkowego – 10.1%.

Wg innego przeglądu (Peng 2014) odnotowano siedem poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem leku sirolimus, w wyniku których doszło do hospitalizacji pacjentów. Obejmowały one: zapalenie płuc, zapalenie gardła, infekcję klatki piersiowej, biegunkę, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie podskórnej tkanki łącznej oraz zapalenie jamy ustnej. Odnotowano 2 przypadki śmierci w ramach 4 badań; obaj pacjenci mieli ostrą limfangioleiomiomatozę. Jeden pacjent zmarł w wyniku infekcji dróg oddechowych, gdzie przyczyna śmierci najprawdopodobniej była powiązana z immunosupresyjnymi cechami leku sirolimus oraz z pogorszeniem funkcji płuc. Inny pacjent, który wycofał się z badania, zmarł nagle w domu. Autopsja nie została przeprowadzona, ale prawdopodobną przyczyną śmierci była arytmia lub zatorowość płucna.

Na stronie internetowej URPL i EMA nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa. Na stronach FDA odnaleziono informację o wzroście śmiertelności u stabilnych pacjentów po przeszczepie wątroby po przejściu z leczenia inhibitorami kalcyneuryny (CNI) na schemat leczenia immunosupresyjnego sirolimusem (Rapamune).

Ze względu na stosunkowo małą liczbę osób badanych oraz tylko jedno badanie z randomizacją, ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka może być tylko wstępna. W oparciu o dostępne dane można uznać, że sirolimus jest względnie skuteczną i względnie bezpieczną metodą w omawianych wskazaniach.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców nie mógł zostać precyzyjnie oszacowany, ponieważ NFZ nie zbiera danych na temat wskazania, w jakim dane opakowanie jest refundowane, a sirolimus jest stosowany również w innych wskazaniach. Ponadto nie otrzymano opinii ekspertów na ten temat.

Wiadomo, że wydatki na refundację apteczną dla leku Rapamune, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie luty 2015 – styczeń 2016 4,84 mln zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły ok. 403 tys. zł (95% CI 362–444 tys. zł). Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie luty 2016 – styczeń 2017, wyniosą 4,89 mln zł (95% CI 4,58–5,20 mln zł). Prognozowany jest zatem niewielki wzrost wydatków na refundację apteczną Rapamune rok do roku o 1%. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego wzrostu wydatków o 6%. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 64% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych. Stwardnienie guzowe jest chorobą rzadką, nie wszyscy chorzy kwalifikują się do leczenia sirolimusem (tylko ok. 200 osób rocznie) i na tej podstawie można sądzić, że wpływ finansowania tego leczenia będzie mały.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, wskazaniami rejestracyjnymi oraz opinią eksperta alternatywę terapeutyczną względem ocenianej technologii stanowi Votubia (everolimus), jednak ten lek nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.306.2016.1.ISU z dnia 06.05.2016r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęci refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków i wskazań wymienionych w tabeli poniżej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl. dojel., 180 mg, 120 szt. (12 blist.po 10 szt.), 5909990219797	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
azathioprinum	Myfortic, tabl. dojel., 360 mg, 120 szt. (12 blist. po 10 szt.), 5909990219209	
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt. (1 stoik po 50 szt.), 5909990232819	
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt. (1 stoik po 30 szt.), 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 szt. (4 blist. po 25 szt.), 5909990277810	
ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463	<ul style="list-style-type: none"> - aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; - białaczka z dużych granulanych limfocytów T; - wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; - zespół aktywacji makrofagów; - zespół hemofagocytowy; - małopłytkowość oporna na leczenie; - zespół mielodysplastyczny – - leczenie paliatywne; - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357	
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 kaps.), 5909990946624	
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946426	
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 kaps.), 5909990946525	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt., 5909990406111	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt., 5909990336814	
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 50 ml, 5909990336913	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt., 5909990336616	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt., 5909990336715	
colistinum	Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fiole, 5909990366514	<ul style="list-style-type: none"> - zakażenia dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; - zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza
cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 szt.), 5909990240814	<ul style="list-style-type: none"> - zespół hemofagocytowy - zespół POEMS; - małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; - anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami;
danazolium	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 100 szt. (1 poj. po 100 szt.), 5909990925339	<ul style="list-style-type: none"> - małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; - zespół mielodysplastyczny
everolimusum	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., (6 blist. po 10 szt.) 5909990211357	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Certican tabletki, tabl., 0,25 mg, 60 szt. (6 blist. po 10 szt.),	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	5909990211654	
	Certican tabletki, tabl., 0,75 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990211845	
itraconazolum	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909991183882	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka
	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991183899	
	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990617463	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909990858255	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990858262	
	Itrokast, kaps. Twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991140533	
	Orungal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909990004317	
	Orungal, kaps., 100 mg, 28 szt. (7 blist.po 4 szt.), 5909990004331	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909991053819	
sirolimusum	Rapamune, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., 5909990985210	<ul style="list-style-type: none"> - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - stwardnienie guzowate; - limfangioleiomiomatoza; - nowotwór z epithelioidnych komórek przynacznyniowych;
	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	
sulfamethoxazolum + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990312610	<ul style="list-style-type: none"> - zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; - zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka;
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990117819	
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117529	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117611	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909997231563	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991192341	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991232092	
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), 5909990117710	
tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990051052	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990051076	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 szt., 5909990699957	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990051137	
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990783489	
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990783571	
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990783533	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,75 mg, 30 szt., 5909991192709	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 30 szt., 5909991192730	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 90 szt.5909991192754	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg, 30 szt.5909991192761	
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) 5909991148713	
	Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213	
	Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312	
	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990821006	
	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990821228	
	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990821280	
	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990836857	
	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990836888	
	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990836949	
valganciclovirum	Ceglar, tabl. powł., 450 mg, 60 szt., 5909991207229	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie;
	Valcyte, tabl. powł., 450 mg, 60 szt. (1 but.po 60 szt.), 5909990727407	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej
	Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 but.po 12 g, 5902768001082	
vigabatrinum	Sabril, tabl. powł., 500 mg, 100 szt., 5909990312818	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia
	Sabril, granulatu do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz., 5909990832712	

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.434.21.2016 „Rapamune (sirolimusum) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu

Leczniczego: stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epителиoidnych komórek przynacyniowych”. Data ukończenia 28 kwiecień 2016 r.