



Rekomendacja nr 134/2025

z dnia 6 października 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania oznaczenia stężenia mitotanu w surowicy krwi jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie oznaczenia stężenia mitotanu w surowicy krwi jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy oceny zasadności kwalifikacji oznaczenia stężenia mitotanu w surowicy krwi jako nowego badania diagnostycznego, dostępnego w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. Jedynym produktem leczniczym zarejestrowanym i dopuszczonym do obrotu zawierającym mitotan jest Lysodren. Produkt Lysodren został objęty refundacją w katalogu chemioterapii z dniem 1 lipca 2012 roku, we wskazaniach określonych kodami ICD-10 jako C74-C75 wraz z podkodami. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) monitorowanie stężenia tego leku we krwi jest niezbędne do prowadzenia skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii.

Z analizy ChPL Lysodren, w odniesieniu do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wynika, że uzyskiwanie u pacjentów stężenia mitotanu w osoczu ≥ 14 mg/l wiązało się z poprawą stopnia kontrolowania choroby (62,9% w porównaniu z 33,5%, $p < 0,0001$). Jednak ten wynik powinien być przyjmowany ostrożnie, ponieważ badanie wpływu uzyskiwanego stężenia mitotanu nie było pierwszorzędowym punktem końcowym.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wskazują, że kwalifikacja świadczenia może wiązać się ze zwiększeniem wydatków o 190-476 tys. zł w horyzoncie rocznym.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi (CFH 2006). W dokumencie wskazuje się na zasadność utrzymywania stężenia leku w osoczu na poziomie 14-20 mg/l, po około 3-5 miesiącach monitorowania.

Mając na uwadze przekazaną do oceny Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej wskazuje się na kilka kwestii wymagających weryfikacji. Wątpliwości budzi określona w Karcie kodyfikacja interwencji, przy czym wskazuje się na brak właściwego kodu w klasyfikacji ICD-9. W Karcie nie uwzględniono pełnego zakresu wskazań objętych refundacją, w których uwzględnia się również kody C75. Dodatkowo należy wskazać, że aktualnie w chemioterapii jest wiele substancji czynnych, w przypadku których ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wymaga wykonywania różnego rodzaju oznaczeń, czy testów. Rokrocznie ma miejsce rozszerzanie tego katalogu o leki dostępne dotychczas wyłącznie w programach lekowych dla zdecydowanie bardziej licznych populacji względem przedmiotowej, a mimo to dotychczas nie przekładało się to na zwiększenie zakresu świadczeń dostępnych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. Przy udzielaniu świadczeń lekowych z katalogu chemioterapii w poradniach ambulatoryjnych dostępne są już produkty rozliczeniowe, w ramach których możliwe jest wykonywanie badań diagnostycznych.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, uważa kwalifikację oznaczenia stężenia mitotanu w surowicy krwi jako zasadną. Uzasadnione jest dokonanie rewizji zakresu, jak i warunków realizacji finansowanych świadczeń związanych

ze stosowaniem oraz monitorowaniem skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w katalogu chemioterapii. Prezes Agencji podkreśla, że niniejsza rekomendacja ma charakter porządkujący i nie powinna wiązać się z wyodrębnianiem oznaczenia mitotanu jako odrębnego produktu rozliczeniowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego świadczenia pod nazwą „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki, na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.). W zleceniu zwrócono się również z prośbą o opracowanie wyceny dla tego świadczenia.

Problem zdrowotny

Przedmiot oceny dotyczy oznaczania stężenia mitotanu, który jest lekiem refundowanym w katalogu chemioterapii, według brzmienia załącznika C.43. Wskazania refundacyjne obejmują rozpoznania C74-C75 klasyfikacji ICD-10. Zgodnie ze wskazaniami ujętymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lysodren, rejestracja mitotanu obejmuje leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy [ACC], nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową.

Rak kory nadnerczy może pojawiać się sporadycznie lub być częścią zespołu nowotworowego. Większość guzów kory nadnerczy (zarówno łagodnych, jak i złośliwych) to zmiany monoklonalne. Obecność miejscowego lub odległego rozprzestrzenienia guzów nadnerczy określa ich złośliwość. Guz nadnerczy może powodować różne objawy. U ok. 50% chorych z rakiem nadnerczy objawy powodują hormony wytwarzane przez guz. U drugiej połowy chorych objawy są spowodowane przez wzrost guza. Zgodnie z danymi NFZ wskazuje się na ustabilizowaną liczbę pacjentów korzystających z refundacji mitotanu. W 2012 roku odnotowano 86 pacjentów, natomiast w ostatnim w pełni sprawozdanym 2024 roku – 145 pacjentów. Liczba nowych pacjentów rocznie mieściła się w zakresie 34-55 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Z uwagi na fakt, że refundacja mitotanu odbywa się w ramach katalogu chemioterapii wskazuje się, że przy podawaniu leków w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej możliwe jest rozliczanie świadczeń pod nazwami:

- „Podanie chemioterapii w trybie ambulatoryjnym”, w którego warunkach wskazuje się m.in. dostęp do badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych wykonywanych w medycznym laboratorium diagnostycznym;
- „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, w warunkach określono wykonywanie pakietu badań laboratoryjnych lub obrazowych dostosowanych do leczenia i monitorowania skuteczności terapii danego typu nowotworu w określonej lokalizacji; w zasadach finansowania wskazuje się, że świadczenie może być rozliczane: raz w miesiącu, po wykonaniu badań niezbędnych do monitorowania leczenia pacjenta lub raz na 3 miesiące, w przypadku poniesienia przez świadczeniodawcę uzasadnionych kosztów badań, w wysokości trzykrotnej wartości rozliczenia miesięcznego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z kartą świadczenia opieki zdrowotnej [KŚOZ] wnioskowane jest utworzenie nowego, odrębnego produktu rozliczeniowego o nazwie „oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” dla procedury ICD-9 90.59 Mikroskopowe badanie krwi - inne badania mikroskopowe dotyczącej zakresu „Specjalistycznych świadczeń onkologicznych i endokrynologicznych”. Oznaczenia mitotanu są przeprowadzane metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas [LC-MS/MS]. Celem świadczenia jest monitorowanie terapii u pacjentów leczonych mitotanem z powodu raka kory nadnerczy.

Dla wnioskowanego świadczenia zaproponowano finansowanie w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) lub hospitalizacji w oddziałach onkologii lub endokrynologii. Populację docelową

stanowią pacjenci z rozpoznaniem raka kory nadnerczy (ICD-10: C74) w trakcie leczenia mitotanem (brak przeciwwskazań do realizacji świadczenia). Jako częstotliwość wykonywania świadczeń wskazano co 1-2 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, następnie co 3 miesiące.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ze względu na specyfikę problemu decyzyjnego przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący stosowania mitotanu wraz z monitorowaniem jego poziomu w surowicy krwi. Wzięto pod uwagę badanie retrospektywne Wängberg 2010, w którym oceniono przeżycie całkowite pacjentów z rakiem kory nadnerczy poddanych leczeniu chirurgicznym połączonym z monitorowaniem terapii mitotanem, (aby zredukować efekty uboczne leku). W odniesieniu do monitorowania stężenia stosowanego leku we krwi wykazano, że ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej było istotnie niższe u pacjentów u których osiągnięto poziom mitotanu $>14\text{mg/l}$.

Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Lysodren

Leczenie u dorosłych należy rozpocząć od dawki 2-3 g mitotanu na dobę (jedna tabletką zawiera 500 mg), a następnie stopniowo zwiększać (np. w odstępach dwutygodniowych), aż do osiągnięcia stężenia w osoczu 14-20 mg/l (okno terapeutyczne).

Celem dostosowania dawki, jest osiągnięcie okna terapeutycznego, co zapewnia optymalną skuteczność produktu Lysodren przy zachowaniu dopuszczalnego profilu bezpieczeństwa. Istnieją pewne dane sugerujące, że stężenie mitotanu w osoczu przekraczające 14 mg/l może powodować zwiększenie skuteczności. Stężenia powyżej 20 mg/l mogą mieć związek z występowaniem ciężkich działań niepożądanych, w tym neurotoksyczności, bez dalszych korzyści pod względem skuteczności, z tego powodu tego stężenia nie należy przekraczać.

Zaleca się wykonywanie pomiarów mitotanu w osoczu po każdej zmianie dawkowania, w niewielkich przedziałach czasowych (np. co dwa tygodnie), aż do ustalenia optymalnej dawki podtrzymującej. Oznaczanie stężenia leku w osoczu należy wykonywać częściej (np. co tydzień), jeśli zastosowano wysoką dawkę początkową. Ponadto, ze względu na kumulację leku w tkankach, po ustaleniu dawki podtrzymującej kontrola stężenia mitotanu w osoczu powinna być przeprowadzana regularnie (np. co miesiąc). Regularna kontrola (np. co dwa miesiące) stężenia mitotanu w osoczu jest również konieczna po przerwaniu terapii. Leczenie można wznowić, kiedy stężenie mitotanu w osoczu będzie się mieściło pomiędzy 14 a 20 mg/l.

Mitotan nie był badany klinicznie w obszernym programie rozwoju klinicznego. Dostępne dane pochodzą z publikacji dotyczących zastosowania mitotanu u pacjentów z nieoperacyjnym lub rakiem kory nadnerczy z przerzutami. Pod względem ogólnego współczynnika przeżycia, cztery programy badawcze z zastosowaniem mitotanu nie wykazały zwiększonej przeżywalności pacjentów, podczas gdy pięć innych programów wykazało zwiększenie współczynnika przeżycia pacjentów. Wśród badań wykazujących większy współczynnik przeżycia, trzy programy badawcze wykazały większy współczynnik u pacjentów ze stężeniem mitotanu większym niż 14 mg/l.

Stężenia mitotanu w osoczu i ich potencjalny związek ze skutecznością tego preparatu były badane w badaniu FIRM ACT, randomizowanym, prospektywnym, kontrolowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu w grupach równoległych, porównującym skuteczność etopozydu, doksorubicyny i cisplatyny plus mitotan (EDP/M) ze skutecznością streptozotocyny plus mitotan (Sz/M) jako leczenia pierwszego rzutu u 304 pacjentów. Analiza pacjentów, u których osiągnięte zostało stężenie mitotanu $\geq 14\text{ mg/l}$ przynajmniej jeden raz w ciągu 6 miesięcy, w porównaniu z pacjentami, u których stężenie mitotanu cały czas było $<14\text{ mg/l}$ może sugerować, że u pacjentów ze stężeniami mitotanu w osoczu $\geq 14\text{ mg/l}$ mogła wystąpić poprawa stopnia kontrolowania choroby (62,9% w porównaniu z 33,5%, $p<0,0001$). Jednak ten wynik powinien być przyjmowany ostrożnie, ponieważ badanie wpływu mitotanu nie było pierwszorzędowym punktem końcowym badania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono przegląd systematyczny celem wyszukania analiz ekonomicznych dla zbliżonego problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono żadnych analiz spełniających kryteria włączenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto, że szacowana liczba świadczeń w scenariuszu „istniejącym” jest zerowa.

Oszacowano liczbę świadczeń udzielonych kwalifikowaną technologią w scenariuszu nowym na 600 w wariacie minimalnym zakładającym wykonanie 4 oznaczeń w ciągu roku u jednego pacjenta oraz 1500 w przypadku przyjęcia 10 oznaczeń (na podstawie opinii eksperta) w wariacie maksymalnym. Założenia dotyczące kosztu świadczenia zostały skonstruowane w oparciu o dane z komercyjnych cenników oraz poziom finansowania świadczenia pod nazwą „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że kwalifikacja oznaczenia mitotanu jako świadczenia opieki zdrowotnej może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika, w horyzoncie rocznym o MIN: 190 tys. zł; MAX: 476 tys. zł.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Parametrem charakteryzującym się największym zakresem niepewności jest liczebność populacji docelowej oraz rzeczywista liczba badań w ciągu roku.

Opinia NFZ

Pacjenci leczeni mitotaniem mają zapewnione monitorowanie poziomu leku w ramach prowadzonej chemioterapii i niezasadne jest wprowadzanie badania do rozporządzenia AOS, jako badania ogólnodostępnego dla poradni specjalistycznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Opinie ekspertów klinicznych

W opiniach eksperci wskazują, że oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi jest niezbędne u pacjentów, u których włączono leczenie mitotaniem. W opinii ekspertów brak jest możliwości oznaczenia stężenia mitotanu w ramach aktualnie finansowanych świadczeń gwarantowanych.

Uwagi do opisu świadczenia

Należy mieć na uwadze, że w klasyfikacji ICD-9, w sekcjach AA Badania laboratoryjne i inne oraz 00 Procedury i zabiegi, niesklasyfikowane gdzie indziej nie ma ujętej procedury, która byłaby właściwa do oznaczania mitotanu. Nie odnaleziono również kodów dla procedur właściwych dla chemii analitycznej, do której zalicza się chromatografię cieczową ze spektrometrią mas. Pod względem proponowanej kodyfikacji procedury sugeruje się dodanie pozycji o nazwie „Mitotan” w podrozdziale „T” pod tytułem „Monitorowanie stężenia leków”.

Dodatkowo proponowany zakres częstotliwości wykonywanych oznaczeń nie jest spójny z brzmieniem Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającego mitotan. W KŚOZ wskazano wykonywanie badań co 1-2 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, następnie co 3 miesiące. W ChPL wykonywanie pomiarów zalecane jest co jeden-dwa tygodnie aż do ustalenia optymalnej dawki terapeutycznej w okresie 3-5 miesięcy (6-20 oznaczeń). Po ustaleniu dawki podtrzymującej kontrola stężenia mitotanu w osoczu powinna być przeprowadzana co miesiąc.

Zważywszy na zakres i warunki aktualnie funkcjonujących świadczeń opieki zdrowotnej zdefiniowanych pod nazwami: „Podanie chemioterapii w trybie ambulatoryjnym” oraz „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” przeprowadzenie oznaczenia stężenia mitotanu jest możliwe w tychże świadczeniach. Niemniej zwraca się uwagę na problematyczną kwestię sprawozdawczą odnośnie tej procedury.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Analiza dokumentów (Fassnacht 2025, NCCN 2025, Handkiewicz-Junak 2024, Riedmeier 2024 ESMO 2020, ESE 2018, SIOPE) wskazuje na zasadność monitorowania stężenia mitotanu w surowicy krwi, stosowanego w leczeniu raka kory nadnerczy. Stężenie powinno znajdować się w przedziale 14-20 mg/l.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi (CFH 2006). Celem tego badania jest utrzymanie stężenia leku w osoczu na poziomie 14–20 mg/l, które powinno być osiągnięte po około 3 do 5 miesiącach monitorowania.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2025 r. (znak: DLG.781.14.2025.MK) w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem wyceny dla świadczenia, art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2025 z dnia 30 września 2025 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr DWSGiZS.420.4.2025 „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi”: data ukończenia: 25 września 2025 r.