



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”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie 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”.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu klinicznym PEC-oma, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, dla którego nie określono kodu ICD-10.

Uzasadnienie

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 do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym.

Odnośnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich, rzadko występującym nowotworze z epiteloidalnych komórek przynacyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznań – w tym ocenianych. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach, którego koszty wyniosły ok. 400 tys. złotych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktów leczniczych sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej; C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa; C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone); C49.3 nowotwory złośliwe:



tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej; C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

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 52,3 na 100 000 osób). Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów – w 2010 r. zarejestrowano 22 374 zgonów, w tym 6170 u kobiet i 16 204 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,3% i 56,2%).

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki 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 wnioskowanej technologii medycznej

Sirolimus (kod ATC: L04AA10, grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne) 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 sirolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa 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.

Alternatywne technologie medyczne

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.

Oдноśnie 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 przynacyniowych), w leczeniu którego brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

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.

Oдноśnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epithelioidalnych komórek przynacyniowych (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 poddanie 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.

U dorosłych działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to zakażenie układu moczowego, trombocytopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, 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 podkreślono, że stosowanie sirolimusu może powodować liczne działania niepożądane, w tym ciężkie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Sirolimus obecnie refundowany jest jako lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – ryczałt, we wskazaniu: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: 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 wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych 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.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 epithelioidnych 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).

Dodatkowe uwagi Rady

Rada uważa, że rozpoznanie w nowotworze z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma) powinno być kwalifikowane do jednego z kodów ICD-10: C64, D17 lub J84.1.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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.), z uwzględnieniem raportu 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), AOTM-OT-431-46/2013, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.