



Rekomendacja nr 91/2014

z dnia 28 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.9.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną sirolimus we wnioskowanym rozpoznaniu. Nie odnaleziono rekomendacji oraz badań odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach – nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie sirolimusu we wskazaniach określonych kodem ICD-10 C96.9 (nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone).

Problem zdrowotny

Nowotwory układu krwiotwórczego są chorobami klonalnymi krwiotwórczych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych linii mieloidalnej. Czynniki powodującymi transformację nowotworową są zmiany genetyczne oraz epigenetyczne prowadzące do zaburzeń w transdukcji sygnałów i ekspresji genów, a w konsekwencji do zaburzeń w kluczowych procesach hematopoezy – samoodnowy, proliferacji oraz różnicowania.

Nowotwory układu chłonnego: różnicowanie i dojrzewanie limfocytów jest wieloetapowym i złożonym procesem o wielopoziomowej regulacji. Limfocyty B i T pochodzą ze wspólnej progenitorowej komórki limfopoezy, jednak ich rozwój znacząco się różni. Wczesne stadia rozwoju limfocytu B zachodzą w szpiku kostnym i są niezależne od egzogennych antygenów. Na tym etapie dochodzi do



rekombinacji segmentów V, D i J genu łańcucha ciężkiego (IgH, immunoglobulin heavy chain) i lekkiego (IgL, immunoglobulin light chain) immunoglobulin. W procesie tym uczestniczą białka RAG (recombination activating gene) wprowadzające dwuniciowe pęknięcia DNA, niezbędne do zapoczątkowania rekombinacji. Ostatecznym wynikiem re aranżacji jest ekspresja BCR (B-cell receptor) na powierzchni limfocytu B. Dalszy etap rozwoju limfocytów B zachodzi po opuszczeniu szpiku kostnego na skutek kontaktu z antygenem w obwodowych narządach chłonnych. Związanie antygeny przez BCR uruchamia kaskadę sygnałową, która wraz ze wspomagającym sygnałem od pomocniczego limfocytu T powoduje aktywację limfocytu B. Aktywowany limfocyt B zaczyna intensywnie proliferować, tworząc ośrodki rozmnażania grudki chłonnej (GC, germinal center). W trakcie reakcji germinacyjnej dochodzi do hipermutacji somatycznych (SHM, somatic hypermutations) oraz zmiany klas (CSR, class switch recombination) genów immunoglobulinowych limfocytów, prowadzącej do dywersyfikacji repertuaru przeciwciał, zwiększenia ich powinowactwa do antygeny i zmiany ich funkcji efektorowych. Limfocyty, w których procesy te prowadzą do powstania niefunkcyjnych przeciwciał, o obniżonym powinowactwie lub autospecyficznych, są eliminowane na drodze apoptozy. Selekcję przechodzą jedynie te limfocyty, w których procesy edycyjne doprowadziły do powstania funkcjonalnych przeciwciał o wysokim powinowactwie do antygeny. Limfocyty takie ostatecznie przekształcają się w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała lub w komórki pamięci. Ponieważ w trakcie SHM i CSR dochodzi do powstania przejściowych pęknięć podwójnej nici DNA, limfocyty germinacyjne są naturalnie narażone na powstanie translokacji i mutacji w obrębie onkogenów.

Nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych: nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych to złożona grupa rzadkich chorób, do których zaliczamy między innymi szpiczaka plazmocytozy (PCM, *plasma cell myeloma*), odosobniony guz plazmocytozy (*plasmocytoma*) oraz choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition diseases*). Do tej grupy rozrostów klonalnych zalicza się również gammopatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*), która jest uważana za stan przednowotworowy, mogący poprzedzać rozwój PCM.

Nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej stanowią u mężczyzn około 5% zachorowań, u kobiet 4,4% zachorowań.

Liczba zachorowań na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej wynosiła w 2010 roku prawie 6500, z czego około 3400 u mężczyzn i ponad 3000 u kobiet. W ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań wzrosła ponad 2-krotnie.

Liczba zachorowań na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej wykazuje wzrost zachorowań z wiekiem, przy czym u dzieci i młodych dorosłych liczba zachorowań utrzymuje się na poziomie około 50-100 u obu płci. Najwięcej zachorowań notuje się między 50 a 79 rokiem życia (około 60%). Ryzyko zachorowania na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej wśród dzieci i młodych dorosłych utrzymuje się na poziomie około 6/105, natomiast po 50 roku życia następuje wzrost ryzyka wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych.

Zachorowalność na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej u obu płci charakteryzuje się wzrostem w ostatnich trzech dekadach. Zachorowalność u dzieci (0-19) i młodych dorosłych w ostatnim dwudziestolecu utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci. Wśród dorosłych w średnim wieku współczynniki zachorowalności u obu płci wykazywały rosnącą tendencję, podobnie jak u osób starszym wieku, wśród których przyrost zachorowalności wykazywał największą dynamikę.

Nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej stanowią 4,5% zgonów nowotworowych u mężczyzn i 4,9% u kobiet. Liczba zgonów z powodu nowotworów tkanki limfatycznej i krwiotwórczej wynosiła w 2010 roku 4328, z czego 2337 u mężczyzn i 1991 u kobiet.

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 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.

Produkt leczniczy Rapamune (sirolimus) jest wskazany w profilaktyce odrzucenia 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.

Alternatywna technologia medyczna

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla sirolimusa: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytrabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, kladrybina, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina, winkrystyna, winorelbina

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono dowodów dotyczących oceny skuteczności sirolimusa w przedmiotowym rozpoznaniu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu leczniczego Rapamune wynika, że do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku można zaliczyć: zakażenia układu moczowego, trombocytopenię, niedokrwistość, hipokaliemię, hipofosfatemię, hipercholesterolemię, hiperglikemię, hipertrójglicerydemię, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunkę, zaparcie, nudności, trądzik, bóle stawów, obrzęki obwodowe, gorączkę, ból, zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną sirolimusa w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W związku z brakiem danych o skuteczności klinicznej sirolimusa, a co z tym idzie braku możliwości oszacowania dawkowania leku oraz długości trwania terapii, odstąpiono od oszacowania rocznych kosztów leczenia pacjentów. Przedstawiono wyłącznie dane dotyczące kosztów refundacji sirolimusa

we wnioskowanym wskazaniu w latach 2012-2013, na podstawie danych dostarczonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia i aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia. Sirolimus w przedmiotowym wskazaniu finansowany był do tej pory wyłącznie u jednego pacjenta w 2013 roku (brak danych o refundacji w 2012 roku). Wartość jednej udzielonej zgody na leczenie jednego pacjenta sirolimusem we wskazaniu C96.9 wynosiła 3182,81 PLN; wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to 180 mg, a więc wyliczana wartość jednej jednostki substancji czynnej ze zgód to 17,68 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do stosowania sirolimusu we wnioskowanym rozpoznaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sirolimusu

w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C96.9; D18.0; D18.1; D48.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 103/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C96.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C96.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-10/2014. Sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.