



## Rekomendacja nr 68/2014

z dnia 25 lutego 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0; D18.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0; D18.1.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczynek krwionośnych i chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie produktu leczniczego sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 (Naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu) oraz D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu) realizowanej w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### Problem zdrowotny

Naczyniaki (znamiona naczyniowe) są to rozmaite zmiany istniejące zazwyczaj od urodzenia, powstające w wyniku bądź rozszerzenia naczyń krwionośnych (*naevus flammeus*), bądź rozrostu naczyń włosowatych, tętniczych, żylnych lub chłonnych. Rozróżnia się naczyniaki krwionośne (*haemangioma*) oraz naczyniaki chłonne (*lymphangioma*).

Naczyniaki krwionośne dzielą się na:

- naczyniaki płaskie (*naevus flammeus*, *port wine naevus*) - leży w poziomie skóry, jest często jednostronny, umiejscowiony głównie na karku i twarzy, występuje we wczesnym dzieciństwie. Zmiany o centralnej lokalizacji mogą ustępować samoistnie, jednostronne



(brzeżne) utrzymują się trwale. Naczyniaki płaskie jednostronne umiejscowione na twarzy wzdłuż przebiegu nerwu trójdzielnego mogą łączyć się ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym i jaskrą (zespół Sturge'a-Webera). Naczyniaki płaskie umiejscowione na kończynach mogą być związane ze znacznym przerostem kości i tkanek miękkich oraz rozszerzeniami żyłakowatymi (zespół Klippela-Trenaunaya).

- naczyniaki jamiste (*haemangioma cavernosum*) - zmiany są skórne (wyniosłe guzki) lub podskórne (*varietas subcutanea*), a najczęściej jest to postać mieszana. Wykwity guzowate są barwy sinoczerwonej, najczęściej umiejscawiają się na twarzy i owłosionej skórze głowy, niekiedy jednostronnie. Nierzadko usadawiają się również na błonach śluzowych jamy ustnej, powodując powiększenie języka (*macroglossia*) i obrzęk warg. Może dojść do zaników kostnych. Występują we wczesnym dzieciństwie, powiększając się zazwyczaj wraz ze wzrostem dziecka. W 70% przypadków ustępują samoistnie, zwłaszcza w następstwie ucisku lub urazów mechanicznych, które powodują rozpad. Rozległe naczyniaki jamiste u noworodków mogą być połączone z trombocytopenią, wywołaną zużyciem płytek krwi wskutek wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – zespół Kasabacha-Merritta. Trombocytopenia cofa się po ustąpieniu naczyniaków (samoistnie lub w wyniku leczenia).
- naczyniaki gwiazdziste (*angioma stellatum, naevus araneus*) - są to na ogół liczne, drobne guzki barwy czerwonej z promieniście rozchodzącymi się naczyniami włosowatymi, powstające w wyniku nowotworzenia naczyń włosowatych i drobnych naczyń tętnicznych. Najczęściej umiejscowione są na tułowie lub twarzy. Są częstsze u dzieci, a u dorosłych – u kobiet. Niekiedy występują wysiewnie w ciąży i po porożu albo towarzyszą chorobom wątroby (*angioma stellatum eruptivum*).

Częstość występowania naczyniaków krwionośnych sięga do 10% niemowląt. U dziewczynek występują 2-5 razy częściej niż u chłopców. Liczba naczyniaków maleje z wiekiem, część z nich zanika, i po 10. Roku życia zostaje poniżej 10%.

Naczyniaki rubinowoczerwone u osób w starszym wieku, głównie umiejscowione na tułowie, noszą nazwę naczyniaków starczych (*angioma senile*).

Naczyniaki chłonne dzieli się na zwykłe i jamiste (*Lymphangioma simplex et cavernosum*). W naczyniaku chłonnym zwykłym wykwitami pierwotnymi są pęcherzyki, z których przy nakłuciu wydobywa się przezroczysty płyn. Odmiana jamista ma charakter głębszych, sprężystych tworów guzowatych, niekiedy pokrytych na powierzchni przezroczystymi pęcherzykami. Jeśli pęcherzyki są krwotoczne, naczyniak ma charakter mieszany (*lymph-haemangioma*).

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania naczyniaków chłonnych. W dwóch odnalezionych pracach polskich badaczy przedstawiono informacje na temat liczby pacjentów, których leczono z powodu naczyniaków chłonnych. W pracy z 1996 roku, autorzy wskazują, iż w latach 1975-1994 w klinice (Akademia Medyczna Wrocław) leczono 45 dzieci z naczyniakami limfatycznymi. Praca z roku 2012 podaje, iż w latach 2000-2010 w Klinice Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej w Poznaniu leczonych było 40 dzieci z naczyniakami chłonnymi.

Najczęstszym umiejscowieniem jest: twarz, błony śluzowe jamy ustnej oraz okolice płciowe.

Po zakończeniu inwolucji resztkowe naczyniaki skórne można skutecznie usuwać za pomocą lasera. Naczyniaki są wrażliwe na glikokortykosteroidy (miejscowo ostrzykuje się zmianę i dodatkowo stosuje lek p.o. lub i.v.). Leczenie glikokortykosteroidem rozważa się w wybranych przypadkach zajęcia oczodołu lub narządów wewnętrznych, gdy naczyniaki powodują samoistne krwawienia. Leczenie operacyjne stosuje się rzadko, głównie w przypadku dużych rosnących guzowatych naczyniaków narządów wewnętrznych, niereagujących na leczenie kortykosteroidami. Wskazana jest wcześniejsza embolizacja guza.

W ostatnich latach w terapii naczyniaków krwionośnych wykorzystuje się z dobrą skutecznością propranolol.

## 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 wnioskowanej technologii 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

Terapia naczynek obejmuje stosowanie między innymi: kortykosteroidów, interferonu (alfa lub gamma) oraz leków stosowanych w chemioterapii (winkrystyna lub cyklofosfamid). Terapie te stosuje się pojedynczo, w leczeniu skojarzonym lub w ramach leczenia wspomagającego przy chirurgicznym zabiegu wycięcia zmiany, iniekcji bezpośrednio do zmiany, terapii laserowej lub skleroterapii.

W przypadku naczynek krwionośnych (ze szczególnym uwzględnieniem naczynek wczesniomowlęcych) skuteczną okazuje się propranolol.

## Skuteczność kliniczna

Odnaleziono 3 publikacje będące studiami przypadku dotyczącymi stosowania sirolimusu w terapii naczynek krwionośnych.

Pierwszy przypadek obejmował dorosłego pacjenta z chorobą Maffucciego i licznymi zmianami naczyniowymi. Pacjenta poddano terapii sirolimusem po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Po 2 tygodniach terapii, zaobserwowano istotną poprawę kliniczną, charakteryzującą się zmianą konsystencji guzków (zmiękczenie) i wyglądu (utrata koloru purpurowego), przy jednoczesnym całkowitym ustąpieniu bólu i odzyskaniu sprawności w lewej ręce.

Drugi przypadek opisuje stosowanie sirolimusu u 3-letniej pacjentki z rozległymi segmentowymi naczyniakami krwionośnymi i diagnozą asocjacji PHACE. Terapię sirolimusem rozpoczęto po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Po 16 tygodniach terapii, badanie obrazowe rezonansem magnetycznym wykazało stabilizację objętości zmian wewnątrzczaszkowych z dowodami involucji guza. Po 3 miesiącach terapii, pacjentka była w stanie samodzielnie otworzyć oko. Po 9 miesiącach terapii i z dowodami ciągłej terapii, zmniejszono dawkę leku (0,2 mg; 0,54 mg/m<sup>2</sup>), jednak pacjentka doświadczyła nawrotu choroby. Ponowne zwiększenie dawki (0,5 mg/dzień; 1 mg/m<sup>2</sup>) skutkowało poprawą w objawach i wynikach fizykalnych.

W trzecim przypadku, pacjentem był dorosły mężczyzna z diagnozą naczynek jamistych o charakterze „plamy z wina porto”. Pacjent został poddany terapii skojarzonej, obejmującej przyjmowanie sirolimusu i naświetlań z barwnego lasera impulsowego. Miejsca poddane naświetlaniu w trakcie terapii sirolimusem uległy odbarwieniu, które utrzymało się przez okres dłuższy niż 13 miesięcy od leczenia.

Odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny dotyczący zastosowania rezonansu magnetycznego w monitorowaniu sukcesu klinicznego przy terapii naczynek chłonnych z wykorzystaniem sirolimusu w populacji pediatrycznej. Autorzy publikacji podają informację, iż 4 pacjentów (w wieku od 0,58 do 3,99 lat) poddano terapii sirolimusem, a zmniejszenie objętości cyst wyniosło od 25 do 51%. Nie podano informacji na temat długości terapii ani dawkowania leku.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W odnalezionych badaniach zaraportowano, że większość pacjentów dobrze tolerowała terapię sirolimusem. U pacjentki z asocjacją PHACE zaobserwowano: hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, neutropenia gorączkowa, zapalenie jamy ustnej i błony śluzowej.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Rapamune (sirolimus) do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się: zakażenia układu moczowego, trombocytopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności, trądzik, bóle stawów, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wartość refundacji dla sirolimusu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D18.0 wyniosła w roku 2013 2,13 tys. PLN ( wpłynął wniosek 1 pacjenta i wydane zostały dwie zgody), natomiast dla rozpoznania ICD-10: D18.1- 1,9 tys. PLN w (wpłynął wniosek 1 pacjenta i zostały wydane 3 zgody).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnalezione wytyczne rekomendują rozważenie zastosowania propranololu w terapii naczynek krwionośnych wczesnodziecięcych w sytuacji zagrożenia owrzodzeniem lub upośledzeniem funkcji życiowych. Odnaleziony przegląd nowoczesnych metod leczenia wskazuje na farmakoterapię zarówno w terapii naczynek krwionośnych (propranolol, tymolol, atenolol, acebutolol, nadolol, takrolimus, pimekrolimus, imikwimod), jak i naczynek chłonnych (sirolimus, sildenafil).

### **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: D18.0; D18.1, 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 74/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 i D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 i D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-RK-431-8/2014. Interferon alfa 2b, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu). Sirolimus, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 (Naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu) D18.1 (Naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.