



Rekomendacja nr 74/2014

z dnia 10 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach
zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D48.1**

**(nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych
i nieokreślonych umiejscowień: tkanka łączna i inne tkanki miękkie),
realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.**

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D48.1, z wyjątkiem rozpoznania limfangioleiomiomatozy (LAM) oraz nowotworu z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z finansowania ze środków publicznych terapii obejmującej podanie sirolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D48.1, z wyjątkiem rozpoznania limfangioleiomiomatozy (LAM) oraz nowotworu z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor).

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 kodu ICD-10 D48.1, który dotyczy nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: tkanka łączna i inne tkanki miękkie.

Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi oraz przeglądem dostępnych badań klinicznych, stosowanie sirolimusu może być skuteczne tylko w jednym z wyżej wymienionych schorzeń: limfangioleiomiomatozie. Znalaziono ponadto dane na temat stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich - rzadko występującym nowotworze z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sirolimus, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu



finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D48.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Pojęcie tkanki miękkiej obejmuje tkanki pochodzenia mezenchymalnego – włóknistą tkankę łączną, tkankę tłuszczową, naczyniową, maziówkę, tkankę mięśniową gładką i poprzecznie prążkowaną oraz komórki towarzyszące nerwom (m.in. komórki Schwanna), wywodzące się z neuroektodermy.

Rozpoznanie D48.1 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: tkanka łączna i inne tkanki miękkie, jest rozpoznaniem, którego definicji nie odnaleziono w dostępnej literaturze. Rozpoznanie to należy do grupy rozpoznań: nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze, obejmujących swoim zakresem kategorie D37-D48.

Zgodnie z informacją odnaniezoną na oficjalnej stronie ICD-10, do jednostek chorobowych mogących mieć zastosowanie w rozpoznaniu D48.1, lub które stanowią synonimy dla rozpoznania D48.1 należą:

- nowotwory o niepewnym charakterze tkanki łącznej ucha,
- nowotwory o niepewnym charakterze tkanki łącznej powieki,
- guz podścieliska o niepewnym charakterze przewodu pokarmowego,
- nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego,
- atypowy tłuszczak,
- włókniec, bliznowaty guz z fibroblastów (dot. kończyny dolnej, górnej),
- hemangiopericytoma,
- histiocytoma, guz z histiocytów,
- limfangioleiomiomatoza (dot. także tkanki łącznej oraz płuc),
- nowotwory o niepewnym charakterze: tkanki miękkiej ręki, nerwów ręki, tkanki miękkiej przewodu pokarmowego, miednicy,
- guzkowe zapalenie pochewki ścięgna,
- chrzęstniakowatość maziówkowa łokcia, biodra, kolana, nadgarstka, stawu skroniowo-żuchwowego.

Zgodnie z opiniami eksperckimi i przeglądem dostępnych badań klinicznych, stosowanie sirolimusu może mieć miejsce tylko w jednym z wyżej wymienionych schorzeń, mianowicie limfangioleiomiomatozie. Ponadto znaleziono dane na temat stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10.

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich stanowią w Polsce przyczynę zgonu u około 0,6% mężczyzn oraz u 0,4% kobiet. Liczba zgonów z powodu nowotworów tkanek miękkich jest relatywnie niska w stosunku do innych typów nowotworów, aczkolwiek tendencja w ostatnich latach jest wzrostowa. Wskaźniki przeżyć wynoszą ok. 65-70% u obu płci. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI wieku znacząco wzrosły.

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 sirolimusu zależy od innego

mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusu 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.

Alternatywna technologia medyczna

Podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu. Z tych względów trudno jednoznacznie wskazać właściwy komparator dla sirolimusu w rozpatrywanym wskazaniu.

Ponadto, wg jednego z ekspertów klinicznych, „stosowanie sirolimusu (...) było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań mięsaków tkanek miękkich, dla którego nie ma jednak odrębnego kodu ICD-10, czyli nowotworu typu PEC-oma (nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych - perivascular epithelioid cell tumor) i tylko dla tego nowotworu tkanek miękkich istnieje zasadność stosowania sirolimusu w przypadkach zaawansowanych. (...) W odniesieniu do PEC-oma w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. PEC-oma należy do chemo- i radioopornych nowotworów. Nie ma żadnych standardowych opcji leczenia nieresekcyjnych/przerzutowych PEC-oma z wyjątkiem stosowania inhibitorów mTOR, co jest bezpośrednio związane z patogenezą tego nowotworu (...).” Stąd można uznać, że brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane PEC-oma, poza inhibitorami mTOR. W przypadku przerzutów mogą być jedynie podejmowane próby terapii opartej na antracyklinach. W tej sytuacji ewentualnym komparatorem pierwszego wyboru dla sirolimusu w rozpatrywanym wskazaniu może być potencjalnie inny inhibitor mTOR - ewerolimus.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych metaanaliz ani przeglądów systematycznych, które dotyczyłyby zastosowań sirolimusu w omawianym wskazaniu. Odnaleziono siedem badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Poza jednym badaniem klinicznym II fazy oraz jednym badaniem kohortowym pozostałe odnalezione publikacje były opisami przypadków. Odnalezione badania pierwotne odnosiły się głównie do leczenia chorych z rozpoznaniem PEC-oma oraz LAM. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących leczenia GIST.

Na podstawie zidentyfikowanych badań pierwotnych stwierdza się, że u pacjentów z zdiagnozowaną chorobą limfangioleiomiomatozy, leczenie sirolimusem stabilizuje funkcję płuc, redukuje poziom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz jest związane z redukcją objawów oraz poprawą jakości życia. Stosowanie sirolimusu może być zatem użyteczne w leczeniu wybranych przypadków LAM. Niemniej jednak, stosowanie sirolimusu może przyczynić się do wystąpienia poważnych zakażeń dróg oddechowych, które wymagają przerwania leczenia. Co więcej przerwanie leczenia sirolimusem jest obowiązkowe w przypadku planowanego zabiegu przeszczepu płuc.

W przypadkach nieoperacyjnych nowotworów PEC-oma stosuje się leczenie systemowe, które nie daje satysfakcjonujących wyników. Poprawę wyników leczenia może przynieść opracowanie nowych terapii ukierunkowanych molekularnie. Zachęcające są wyniki badań z udziałem inhibitora szlaku mTOR – sirolimusu.

Brak jak dotąd dowodów na skuteczność sirolimusu w leczeniu naczyniakomięśniakotłuszczaka (AML).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Rapamune (sirolimus) najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u > 10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcia, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH).

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.

Do częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych należą posocznica, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenia nerek, opryszczka zwykła, zakażenie grzybicze, wirusowe i bakteryjne (takie jak zakażenia wywołane przez *Mycobacterium*, w tym gruźlica, wirusy Epsteina-Barr, CMV, wirusy ospy wietrznej i półpaśca), rak skóry, zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicy, leukopenia, neutropenia, cukrzyca, tachykardia, zakrzepica żył głębokich, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze, zmiany w wynikach prób wątrobowych, wysypka, martwica kości, białkomocz, torbiele jajników, zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i obfite miesiączki), nieprawidłowe gojenie ran, obrzęki, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT.

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 pozarejestrycyjnych: stan po przeszczepie kończyny, rogowki, 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. Zgodnie z danymi uzyskanymi w wyniku korespondencji z NFZ, w latach 2010 – III kw. 2013 wydano łącznie 2 zgody na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu (wszystkie w 2013 r.). Liczba wniosków na leczenie sirolimusem wyniosła 2 wnioski, wartość zgód to 2 431,26 zł.

Brak jest danych dotyczących aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ocenianego leku w rozpatrywanym wskazaniu pozarejestrycyjnym w innych krajach.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych (Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego 2013, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, European Society for Medical Oncology 2012, National Comprehensive Cancer Network 2013 oraz European Respiratory Society 2009) na których podstawie wnioskuje się, że stosowanie inhibitorów mTOR (w tym sirolimusu) jest dopuszczalne w leczeniu szczególnych przypadków PEC-oma (nowotwór z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych), LAM (limfangioleiomiomatoza) i AML (naczyniakomięśniakotłuszczak).

Jeśli to możliwe, leczenie winno być prowadzone w środowisku badań klinicznych, zwłaszcza w przypadku limfangioleiomiomatozy.

Brak odniesień do sirolimusu w rekomendacjach National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010 i 2009 (x2) i Belgian Federal Health Care Knowledge Center (KCE) 2008 dotyczących leczenia GIST (guz podścieliska przewodu pokarmowego) - leczenie w tym przypadku uwzględnia stosowanie leków takich, jak sunitynib czy imatynib.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania sirolimusu (produkt leczniczy: Rapamune) w leczeniu wskazania D48.1.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.01.2014 r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D48.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 83/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D48.1, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D48.1, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM-OT-431-4/2014 Sirolimus we wskazaniu: nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: tkanka łączna i inne tkanki miękkie (D48.1), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 5 marca 2014 r.