



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”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie 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”

Uzasadnienie

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 w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 i D18.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 15 stycznia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 (naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu) i D18.1 (naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego sirolimus oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. Do dnia ukończenia raportu nie otrzymano danych dotyczących sirolimusu.

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).

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

Naczyniak chłonny zwykły i jamisty (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).

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

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Syrolimus 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 syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolemowym FKP-12, a kompleks FKP-12-syrolimus 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.

Alternatywne technologie medyczne

Terapia naczynek obejmuje stosowanie m.in.: kortykosteroidów, interferonu (alfa lub gamma) oraz substancji 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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Sirolimus w terapii naczynek krwionośnych

Do analizy włączono 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 MRI 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, obniżono dawkę sirolimusu (0,2 mg; 0,54 mg/m²), jednak pacjentka doświadczyła nawrotu choroby. Ponowne zwiększenie dawki (0,5 mg/dzień; 1 mg/m²) 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.

Sirolimus w terapii naczynek chłonnych

Odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny dotyczący zastosowania MRI 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.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 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), AOTM-RK-431-8/2014, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.