



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 83/2014 z dnia 10 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimus  
w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D48.1  
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 D48.1 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, z wyjątkiem rozpoznania limfangioleiomiomatoza (LAM) oraz nowotworu z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor).*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sirolimus, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**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 D48.1, który dotyczy: nowotwory 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, mianowicie limfangioleiomiomatozie. Ponadto znaleziono 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.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie z art. 31e ustawy o świadczeniach dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: sirolimus w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D48.1 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: Tkanka łączna i inne tkanki miękkie.



## 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 naukowej. Wiadomo jedynie, że 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),
- nowotworów 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 otrzymanymi opiniami eksperckimi oraz 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 epithelioidalnych komórek przynaczninowych (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 znacząco wzrosły.

## 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 FKPB-12, a kompleks FKPB-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.

## Alternatywne technologie medyczne

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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych metaanaliz ani przeglądów systematycznych, które dotyczyłyby zastosowań sirolimusu w omawianym wskazaniu. Odnaleziono natomiast 7 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Poza jednym badaniem klinicznym II fazy odnaleziono badania nie były badaniami o dobrej jakości (opisy przypadków). Odnaleziono 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, dyskontynuacja leczenia sirolimusem jest obowiązkowa 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).

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.

### **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 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. Zgodnie z danymi uzyskanymi w ramach 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 również obecnie danych dotyczących aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ocenianego leku w rozpatrywanych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych (Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego 2011, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, European Society for Medical Oncology 2012, National Comprehensive Cancer Network 2013 oraz European Respiratory Society 2009) wnioskuje się, że stosowanie inhibitorów mTOR (w tym sirolimusu) jest dopuszczalne w leczeniu szczególnych przypadków PEC-oma (nowotwór z epitheloidalnych komórek przynaczyniowych), LAM (limfangioleiomiomatoza) i AML (naczyniakomięśniakotłuszczak). Jeśli to możliwe, leczenie winno być prowadzone w środowisku badań klinicznych, zwłaszcza w przypadku limfangioleiomiomatozy.

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

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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 wskazaniu: nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: tkanka łączna i inne tkanki miękkie (D48.1), AOTM-OT-431-4/2014, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.