



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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

Raport Nr: AOTM-OT-431-4/2014

Warszawa, 5 marca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

AML – ang. *Angiomyolipoma* - naczyniakomięśniakotłuszczak

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

BSC – ang. *best supportive care* – najlepsza terapia wspomagająca

CAS - oznaczenie numeryczne przypisane substancji chemicznej przez amerykańską organizację Chemical Abstracts Service

CCST – ang. *Clear-cell sugar tumour* - guz jasnokomórkowy (cukrowy)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CRR – odsetek odpowiedzi całkowitej

CTH - chemioterapia

DL_{co} – zdolności dyfuzji gazu w płucach

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FEV₁ - objętość wydechowa pierwszosekundowa

FVC - natężona pojemność życiowa płuc

FRC - czynnościowa pojemność zalegająca

GIST – ang. *gastrointestinal stromal tumors* - guz podścieliska przewodu pokarmowego

ICD-10 - ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

LAM – ang. *lymphangioleiomyomatosis* - limfangioleiomiomatoza

MTM – mięsak tkanek miękkich

mTOR – ang. *mammalian target of rapamycin kinase* - ssaczy cel rapamycyny

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

ORR – całkowity odsetek odpowiedzi - procentowy udział pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie

PEComa - ang. *perivascular epithelioid cell tumor* - nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RTH – radioterapia

SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TSC – ang. *tuberculosis sclerosis* - stwardnienie guzowate

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118, poz. 989)

VEGF-D - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

WHO – ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

6 – MVD – test spaceru sześciominutowego

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	12
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	13
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	13
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	19
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	20
2.3.1.	Interwencje	20
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	21
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	21
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena	21
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	22
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	23
2.3.2.	Komparatory	28
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	30
3.	Opinie ekspertów	31
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	33
4.1.	Rekomendacje kliniczne	33
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	38
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	39
5.	Finansowanie ze środków publicznych	40
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	40
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	41
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	42
6.	Wskazanie dowodów naukowych	43
6.1.	Analiza kliniczna	43
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	43
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	43
6.1.2.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań wtórnych	43
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	44
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	52
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	54
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	55
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	55
7.	Podsumowanie	56
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	56
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	56

8. Piśmiennictwo.....	59
9. Załączniki	60

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

14-01-15

Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D48.1

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia



zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Sirolimus

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodu ICD-10: D48.1 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: Tkanka łączna i inne tkanki miękkie

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie 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 rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D48.1 Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: Tkanka łączna i inne tkanki miękkie.

Tryb zlecenia: 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.).

Dodatkowe informacje: Pismo zlecające z dnia 10 stycznia 2014 r., znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14, dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w tym m.in. substancji czynnej sirolimus w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D48.1, wpłynęło do AOTM dnia 15 stycznia 2014 r. Jako termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM wskazano dzień 31 marca 2014 r.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

D48.1 Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: Tkanka łączna i inne tkanki miękkie

Definicja

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.

W tabeli poniżej wskazano najczęściej spotykane nowotwory tkanek miękkich.

Tabela 1. Najczęściej spotykane nowotwory tkanek miękkich wg Krzakowski 2006

Typ tkanki	Nowotwory złośliwe	Nowotwory łagodne
Łączna	<ul style="list-style-type: none"> • Włókniakomięsak; • Włókniakomięsak skóry guzowaty; 	<ul style="list-style-type: none"> • Włókniak, bliznowiec; • Włókniakowatość; • Zapalenie powięzi guzowate;
Tłuszczowa	<ul style="list-style-type: none"> • Tłuszczakomięsak: <ul style="list-style-type: none"> ○ dobrze zróżnicowany, ○ śluzowaty, ○ okrągłokomórkowy, ○ wielopostaciowy, ○ źle zróżnicowany, ○ typ mieszany , 	<ul style="list-style-type: none"> • Tłuszczak; • Włókniakotłuszczak; • Naczyniakotłuszczak; • Tłuszczak śródmięśniowy; • Tłuszczak rzekomy; • Naczyniakomięśniakotłuszczak (o lokalizacji nerkowej); • Tłuszczak szpiku; • Tłuszczakowatość embrionalna <ul style="list-style-type: none"> ○ tłuszczak płodowy; • Tłuszczaki mnogie;
Mięśnie gładkie	<ul style="list-style-type: none"> • Mięsak gładkokomórkowy; 	<ul style="list-style-type: none"> • Mięśniak gładkokomórkowy; • Naczyniakomięśniak, • Mięśniak gładkokomórkowy <ul style="list-style-type: none"> ○ epitelioidalny, ○ z komórek „dziwacznym”;
Mięśnie prążkowane	<ul style="list-style-type: none"> • Mięsak prążkowanokomórkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ płodowy; ○ pęcherzykowy; ○ wielopostaciowy; ○ typ mieszany; 	<ul style="list-style-type: none"> • Mięśniak prążkowanokomórkowy;
Naczynia krwionośne	<ul style="list-style-type: none"> • Mięsak naczyń krwionośnych śródbłonna; • Mięsak naczyń krwionośnych z pericytów; • Mięsak naczyń krwionośnych; 	<ul style="list-style-type: none"> • Śródbłoniak naczyń krwionośnych; • Mięśniak naczyń krwionośnych z pericytów; • Naczyniak krwionośny: <ul style="list-style-type: none"> ○ włóśniczkowy,

		<ul style="list-style-type: none"> o jamisty, o żylny, o groniasty, o śródmięśniowy, o uogólniony, • naczyniakowatość; • kłębczak; • naczyniakomięśniak; • ziarniniak ropny
Naczynia chłonne	<ul style="list-style-type: none"> • Naczyniakomięsak limfatyczny 	<ul style="list-style-type: none"> • Naczyniak limfatyczny <ul style="list-style-type: none"> o włóścikowy, o jamisty, o torbielowaty, • Naczyniakomięśniak limfatyczny; • Mięśniakowatość naczyń limfatycznych;
Maziówkowa	<ul style="list-style-type: none"> • Mięsak maziówkowy: <ul style="list-style-type: none"> o dwufazowy, o jednofazowy, 	<ul style="list-style-type: none"> • Maziówczak;
Międzybłonek	<ul style="list-style-type: none"> • Międzybłoniak złośliwy: <ul style="list-style-type: none"> o epitelioidalny, o włóknisty, o dwufazowy, 	<ul style="list-style-type: none"> • Międzybłoniak;
Nerwy obwodowe	<ul style="list-style-type: none"> • Nerwiakomięsak; • Guz neuroektodermalny obwodowy; 	<ul style="list-style-type: none"> • Nerwiak; • Nerwiakowłókniak; • Słoniak nerwowy; • Nerwiakowłókniakowatość;
Zwoje współczulne	<ul style="list-style-type: none"> • Nerwiak zarodkowy; • Nerwiak zwojowy; 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwojak;
Struktury trzyzwojowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przyzwojak chromochłonny; • Guz kłębka szyjnego; • Nerwiak przyzwojowy; 	<ul style="list-style-type: none"> • Nerwiak przyzwojowy; • Przyzwojak;
Mezenchyma nieodróżniona	<ul style="list-style-type: none"> • Śluzakomięsak; • Mięsak mezenchymalny; 	<ul style="list-style-type: none"> • Śluzak; • Mezenchymona;
Zarodkowa	<ul style="list-style-type: none"> • Struniak 	-
Rozrodcza pozagonalna	<ul style="list-style-type: none"> • Teratocarcinoma: <ul style="list-style-type: none"> o Carcinoma embryonale; o Chorion carcinoma; 	<ul style="list-style-type: none"> • Teratoma
Histogeneza nieznana	<ul style="list-style-type: none"> • Mięsak pęcherzykowy; • Chrzęstniakomięsak; • Kostniakomięsak; • Guz olbrzymiokomórkowy; • Mięsak histiocytarny włóknisty; • Mięsak jasnokomórkowy; 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwojakoglejak; • Chrzęstniak; • Kostniak cz. miękkich; • Guz Paciniego;

Nowotwory łagodne tkanek miękkich, takie jak naczyniaki czy tłuszczaki tkanki podskórnej występują dość często; natomiast nowotwory złośliwe tkanek miękkich (czyli mięsaki tkanek miękkich, MTM) występują rzadko – stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych, aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. Są także wyzwaniem diagnostycznym oraz terapeutycznym, ze względu na fakt występowania wielu histologicznych podtypów.

Mięsaki są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek mezodermy obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Tak więc mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, nieodróżnionych do wysoko dojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach. Około 20% MTM występuje w jamie otrzewnej, a 15% w przestrzeni zaotrzewnowej.

Mięsaki tkanek miękkich mogą być klasyfikowane do bardzo różnych kodów wg ICD-10 (a mianowicie do rozpoznań z kategorii B21, C22.3, C22.4, C46 wraz z rozszerzeniami, C48 oraz C49 wraz z rozszerzeniami, C85.0, C92.3, C96.2 i potencjalnie innych. Tylko pewna podgrupa będzie klasyfikować się do ocenianego rozpoznania – D48.1.

Uwaga analityka AOTM: 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.

Źródło: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/D37-D48/D48-/D48.1>; dostęp z dnia 10.02.2014 r.

Zgodnie z przeprowadzonymi przez analityka AOTM wyszukiwaniem rekomendacji klinicznych oraz wstępnym wyszukiwaniem na potrzeby analizy klinicznej (patrz kolejno rozdz. 4.1 oraz 6.1), potencjalnie tylko w dwóch spośród wyżej wymienionych jednostek chorobowych (guz podścieliska przewodu pokarmowego oraz limfangioleiomiomatoza) stosowane było leczenie sirolimusem. Z tego względu poniżej dodatkowo opisano dwie ww. jednostki chorobowe.

Guz podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors – GIST*)¹

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozsusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach KIT kodujących błonowe receptory lub receptor płytko-pochodnego czynnika wzrostu. Tak zwana nadekspresja wymienionych receptorów jest wysoce swoista dla GIST, zaś nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Dzięki postępom w diagnostyce patologiczno-molekularnej nowotwory te powszechnie rozpoznaje się dopiero od kilku lat. Ujawniają się klinicznie w postaci różnorodnych zmian: od małych guzów o łagodnym przebiegu, rozpoznanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do nowotworów o złośliwym przebiegu klinicznym z masywnymi przerzutami w chwili rozpoznania.

Objawy kliniczne GIST są niecharakterystyczne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz w jamie brzusznej, czasami objawy "ostrego brzucha". Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Niektóre kobiety chore na GIST jelita cienkiego (ok. 40%) bywają operowane na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodnego ("maska" GIST w miednicy). Nawroty GIST po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie występują przerzuty w wątrobie (54%), izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym (29%). Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30% chorych. Izolowana wznowa miejscowa należy do rzadkości (15%), z czego można wysnuć wniosek, że standardowo stosowane techniki chirurgiczne podczas operacji GIST są skuteczne.

Podstawową metodą leczenia pierwotnych GIST jest leczenie operacyjne, tak jak w przypadku innych mezenchymalnych nowotworów tkanek miękkich. Operacyjne GIST w około 40% przypadków charakteryzuje

¹ <http://www.mp.pl/artykuly/58464i>; dostęp z dnia 17.02.2014 r.

duże ryzyko nawrotu po pierwotnym wycięciu. Wprowadzenie terapii celowanej molekularnie, polegającej na stosowaniu drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej – **imatynibu**, stanowi obecnie przełom w leczeniu choroby zaawansowanej. Podstawową i obowiązującą zasadą powinna być terapia GIST nieoperacyjnych lub z przerzutami w ramach wielospecjalistycznych zespołów mających doświadczenie w leczeniu mięsaków. W Polsce leczenie powinno być ograniczone do kilku ośrodków, ponieważ w naszym kraju liczbę nowych zachorowań (chodzi o chorych kwalifikujących się do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych) ocenia się na 150–190 przypadków rocznie.

Limfangioleiomiomatoza (*lymphangioleiomyomatosis – LAM*)²

Limfangioleiomiomatoza (LAM) jest rzadką chorobą rozpoznawaną prawie wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym. Charakteryzuje się niekontrolowaną proliferacją nieprawidłowych komórek podobnych do komórek mięśni gładkich (komórki LAM), co prowadzi do torbielowatej destrukcji mięszu płuc, tworzenia wypełnionych płynem torbielowatych struktur (limfangioleiomyoma) w przebiegu naczyń limfatycznych oraz guzów w jamie brzusznej (naczyniakomięśniakotłuszczaki).

LAM występuje jako samodzielna, izolowana jednostka chorobowa oraz jako LAM u chorych na stwardnienie guzowate (TSC). Patogeneza LAM i TSC jest związana z mutacją w zakresie genów supresorowych nowotworów genu stwardnienia guzowatego 1 (TSC1) i TSC2, których produktami białkowymi są hamartyna i tuberyna. W wyniku tych mutacji dochodzi do uszkodzenia kompleksu hamartyna-tuberyna i zaburzeń regulacji szlaku sygnałowego mTOR/S6K1, co prowadzi do nieprawidłowej proliferacji komórek, obserwowanej w LAM.

Izolowana postać LAM, która nie jest związana ze stwardnieniem guzowatym (TSC), występuje z przybliżoną częstością 1:400 000 dorosłych kobiet. LAM w przebiegu stwardnienia guzowatego obserwuje się natomiast u 34-39% chorych kobiet. Choć ogólnoswiatowe szacunki występowania stwardnienia guzowatego (> 1 miliona chorych) wskazują, że TSC-LAM jest prawdopodobnie od 5 do 10 razy częstszy niż S-LAM, to jednak jak wynika z dostępnych obecnie rejestrów chorych na LAM, izolowana postać LAM obserwowana jest w ok. 85% przypadków. Może to sugerować, że TSC-LAM prawdopodobnie jest łagodniejszym schorzeniem niż S-LAM lub zmiany w innych narządach w przebiegu TSC skupiają główną uwagę chorych i ich lekarzy.

Najczęstszym objawem choroby jest postępująca duszność, nawracające odmy opłucnowe, obecność chłonki w jamie opłucnej lub nagły krwotok do jamy brzusznej. Badanie tomografii komputerowej uwidacznia charakterystyczny obraz licznych, cienkościennych, równomiernie rozmieszczonych okrągławych torbielek w płucach, naczyniakomięśniakotłuszczaki w jamie brzusznej i duże, torbielowato poszerzone naczynia limfatyczne (limfangioleiomyoma).

Złotym standardem w postępowaniu diagnostycznym u chorych z podejrzeniem LAM jest badanie histopatologiczne wycinków płuc (biopsja płuc chirurgiczna lub przezoskrzelowa) lub zajętych węzłów chłonnych, które ukazuje obecność nacieków i skupień komórek podobnych do komórek mięśni gładkich (nazwanych komórkami LAM) w okolicy torbielek oraz w ścianie naczyń krwionośnych, limfatycznych oraz oskrzelików. Zasadnicze znaczenie w badaniu histopatologicznym, zwłaszcza w przypadku biopsji przezoskrzelowej płuc, mają dodatkowe barwienia immunohistochemiczne, wykazujące obecność w komórkach LAM zarówno antygenów charakterystycznych dla komórek mięśni gładkich – aktyny i desminy, jak i czerniaka – w postaci pozytywnej reakcji cytoplazmatycznej z przeciwciałem HMB-45 skierowanym przeciwko melanosomom

Obecnie nie jest znane skuteczne, powszechnie dostępne leczenie przyczynowe. Duże nadzieje wiązane są z inhibitorami mTOR (**sirolimus** i ewerolimus), które obecnie są w trakcie badań klinicznych. W przypadku zaawansowanej choroby w okresie przewlekłej niewydolności oddechowej zazwyczaj rozważa się przeszczepienie płuc (niekiedy obustronne).

Ponadto, na podstawie otrzymanych opinii eksperckich, a także przeglądu dostępnych badań klinicznych, odnaleziono dane dotyczące stosowania sirolimusu **w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10**, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianego. Do tej grupy zalicza się następujące podtypy:

² Kuś J. Limfangioleiomiomatoza. Postępy Nauk Medycznych 2011; 4:295-302.

- 1) *Angiomyolipoma (AML)* - naczyńniakomięśniakotłuszczak;
- 2) *Clear-cell sugar tumour (CCST)* - guz jasnokomórkowy (cukrowy) – postać płucna i o lokalizacji poza płucnej;
- 3) *Lymphangiomyomatosis (LAM)* - naczyńniakowatość limfatyczna;
- 4) *Clear-cell myomelanocytic tumour* - jasnokomórkowy nowotwór mięśniowo-barwnikowy więzadła obłego/więzadła sierpowatego.

Postać genetycznie uwarunkowana tej choroby występuje w związku z występowaniem u chorego zespołu stwardnienia guzowatego (TSC).

Większość nowotworów z rodziny PEC-oma to guzy łagodne, które nie nawracają po radykalnej resekcji chirurgicznej. Część PEC-oma wykazuje tendencję do nawrotów miejscowych, jak i tworzenia przerzutów odległych.

Wymienione powyżej podtypy nowotworu PEC-oma w większości klasyfikowane są prawdopodobnie do innych rozpoznań ICD-10 niż oceniane: np. naczyńniakomięśniakotłuszczak do D17 (Nowotwory niezłośliwe z tkanki tłuszczowej) jeśli występuje w postaci łagodnej, a do C64 (Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej) w przypadku postaci złośliwej ze względu na lokalizację w nerce; zaś limfangioleiomiomatoza do J84.1 (Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem).

AML oraz LAM najczęściej rozwijają się w związku z występowaniem uwarunkowanego genetycznie stwardnienia guzowatego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC), które klasyfikowane jest do kodu ICD-10 Q85.1.

W przypadku nowotworów PEC-oma nie jest jednak wykluczona kwalifikacja do ocenianego rozpoznania – D48.1..

Ogólna epidemiologia nowotworów tkanek miękkich

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000, tj. < 1000 pacjentów rocznie). Większość rodzajów MTM występuje sporadycznie.

Wg szacunków uzyskanych od eksperta klinicznego - [REDACTED] - liczba nowych przypadków ocenianego wskazania w ciągu roku wynosi 0,2/mln, a chorobowość > 50 przypadków.

Źródła: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf, stanowisko eksperckie – [REDACTED]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

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.³

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI wieku znacząco wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%.⁴

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego oraz [REDACTED])

) skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego to:

- przedwczesny zgon
- niezdolność do samodzielnej egzystencji

³ <http://epid.coi.waw.pl/krn/>; dostęp z dnia 17.02.2014 r.

⁴ <http://onkologia.org.pl/nnowotwory-tnkanek-miekkich-c48-c49/>; dostęp z dnia 17.02.2014 r.

- niezdolność do pracy
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba
- obniżenie jakości życia

Źródło: Szadowska 2013, CMKP 2013, Krzakowski 2006, stanowiska eksperckie – Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oraz [REDACTED]

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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.

Źródło: ChPL Rapamune

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDACTED] sirolimus to technologia medyczna:

- ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia
- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia
- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

Natomiast Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, odnosząc się do istotności wnioskowanej technologii medycznej, podkreśla, że „sirolimus nie powinien być finansowany z publicznych środków w ramach świadczeń gwarantowanych u chorych na nowotwory o nieznanym lub niepewnym charakterze (w tym – tkanek miękkich), ponieważ nie ma naukowych uzasadnień dla wspomnianego wykorzystania leku (leczenie o charakterze eksperymentalnym). Nie można rozważać istotności omawianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu”.

Źródło: stanowiska eksperckie – Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oraz [REDACTED]

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Na podstawie nadesłanych opinii eksperckich i odnalezionych rekomendacji klinicznych stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w jednostkach chorobowych najprawdopodobniej należących do wskazania D48.1 mogą być:

- sunitynib oraz imatynib uznane za skuteczne w leczeniu guza podścieliska przewodu pokarmowego (tzw. *stromal tumor*);
- doksorubicyna, darkarbazyna, ifosfamid, cisplatyna, winkrystyna w leczeniu mięsaków;
- gemcytabina w specyficznych typach histologicznych nowotworów tkanki łącznej;
- ewerolimus jako kolejny inhibitor mTOR w leczeniu PEC-oma (komparator pierwszego wyboru dla sirolimusu).

Tabela 2. Charakterystyka potencjalnych komparatorów

Lp.	Sutent	
1	Substancja czynna	Sunitynib
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XE04
	Dawka DDD	b/d
	Postać farmaceutyczna	Sutent to lek zawierający substancję czynną sunitynib. Lek jest dostępny w postaci kapsułek (12,5 mg; 25 mg; 37,5 mg; 50 mg)
	Dawkowanie na podstawie ChPL	W leczeniu GIST lub raka nerkowokomórkowego z przerzutami lek Sutent podaje się w cyklach sześciotygodniowych, w dawce 50 mg raz na dobę przez cztery tygodnie, po czym następują dwa tygodnie przerwy w leczeniu. Dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, ale należy ją utrzymywać w przedziale 25–75 mg. W leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki lek Sutent podaje się w dawce 37,5 mg raz na dobę, bez przerwy w leczeniu. Również tę dawkę można dostosować
	Mechanizm działania	Substancja czynna leku Sutent, sunitynib, jest inhibitorem kinazy białkowej. Oznacza to, że substancja ta blokuje określone enzymy, znane jako kinazy białkowe. Enzymy te można znaleźć w niektórych receptorach na powierzchni komórek rakowych, gdzie przyczyniają się one do wzrostu i rozprzestrzeniania się komórek rakowych, oraz w naczyniach krwionośnych zaopatrujących guz w krew, gdzie przyczyniają się do powstawania nowych naczyń krwionośnych. Poprzez zablokowanie tych enzymów lek Sutent może hamować wzrost i rozprzestrzenianie się nowotworu oraz odcinać dopływ krwi przyczyniający się do wzrostu komórek nowotworowych
	Przeciwwskazania	Leku Sutent nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na sunitynib lub którykolwiek składnik produktu
	Ostrzeżenia	Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Sutent (obserwowane u ponad 20% pacjentów) to: zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. biegunka, nudności, zapalenie błony śluzowej wyściełającej jamę ustną, niestrawność i wymioty), przebarwienia skóry, zaburzenia smaku, utrata apetytu, nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (zaczervenienie i drętwienie rąk i stóp), neutropenia (obniżony poziom neutrofilii – rodzaju krwinek białych), małopłytkowość (niska liczba płytek krwi) i niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych). Najpoważniejsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Sutent to: niewydolność serca i nerek, zatorowość płucna (skrzeplina w naczyniu krwionośnym w płucach), perforacje żołądkowo-jelitowe (powstanie otworu w jelicie) oraz krwotoki wewnętrzne (krwawienia)
	Pozwolenie EMA	24.07.2006 r.
Lp.	Glivec	
2	Substancja czynna	Imatynib
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XE01
	Dawka DDD	b/d
	Postać farmaceutyczna	Glivec jest lekiem zawierającym substancję czynną imatynib. Lek jest dostępny w postaci kapsułek (50 i 100 mg) i tabletek (100 i 400 mg)
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Leczenie produktem Glivec powinien rozpoczynać lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów z nowotworami krwi lub guzami litymi. Lek Glivec podaje się doustnie podczas posiłków i popija się go dużą szklanką wody w celu zmniejszenia ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego (żołądka i jelit). Dawki zależą od leczonej choroby, wieku i stanu pacjenta, a także odpowiedzi na leczenie, lecz nie powinny przekraczać 800 mg na dobę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.
	Mechanizm działania	Substancja czynna leku Glivec, imatynib, jest inhibitorem kinazy proteinowotyrozynowej. Oznacza to, że blokuje ona pewne określone enzymy znane jako kinazy tyrozynowe. Enzymy te można znaleźć w niektórych receptorach na powierzchni komórek nowotworowych, w tym w receptorach, które biorą udział w stymulowaniu komórek do niekontrolowanych podziałów. Blokując te receptory, lek

		Glivec wspomaga kontrolę podziałów komórek
	Przeciwwskazania	Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Glivec (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: przyrost masy ciała, neutropenia (obniżona liczba krwinek białych zwalczających infekcje), małopłytkowość (obniżona liczba płytek), niedokrwistość (obniżona liczba krwinek czerwonych), bóle głowy, nudności (mdłości), wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, obrzęk okołoooczodołowy (obrzęk wokół oczu), wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśni, kości i stawów, zatrzymywanie płynów i uczucie zmęczenia.
	Ostrzeżenia	Leku Glivec nie wolno podawać osobom, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na imatynib lub którykolwiek składnik produktu
	Pozwolenie EMA	07.11.2001 r.
Lp.	Afinitor	
3	Substancja czynna	Ewerolimus
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XE10
	Dawka DDD	b/d
	Postać farmaceutyczna	Afinitor jest lekiem zawierającym substancję czynną ewerolimus. Lek jest dostępny w tabletkach (2,5; 5 i 10 mg).
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Zalecana dawka leku Afinitor wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować, dopóki pacjent będzie czerpał z niego korzyści lub do czasu wystąpienia niedopuszczalnych działań niepożądanych. Lekarz może zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie na krótki czas, jeżeli u pacjenta wystąpią ciężkie lub trudne do zniesienia działania niepożądane. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawki leku należy zmniejszyć
	Mechanizm działania	Substancja czynna leku Afinitor, ewerolimus, jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa poprzez blokowanie białka o nazwie „cel rapamycyny w komórkach ssaków” (mTOR). W organizmie ewerolimus najpierw przyłącza się do białka w komórkach zwanego FKBP-12, tworząc z nim „kompleks”. Następnie kompleks ten blokuje aktywność białka mTOR. Ponieważ mTOR jest współodpowiedzialny za kontrolę podziału komórek i rozmnażania naczyń krwionośnych, lek Afinitor zapobiega podziałowi komórek nowotworowych i ogranicza dopływ krwi do nich. Spowalnia to rozwój i rozprzestrzenianie się guzów.
	Przeciwwskazania	Leku Afinitor nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na ewerolimus, inne pochodne rapamycyny (substancje o strukturze podobnej do ewerolimusu) lub którykolwiek składnik produktu.
	Ostrzeżenia	Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Afinitor (obserwowane u 2 lub więcej pacjentów na 100) to: niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej (zapalenie błony śluzowej wyściełającej jamę ustną), hiperglikemia (wysoki poziom cukru we krwi), niski poziom płytek krwi, niski poziom limfocytów i neutrofilów (rodzaje białych krwinek), hipofosfatemia (niskie stężenie fosforanów we krwi), hipercholesterolemia (wysoki poziom cholesterolu we krwi), cukrzyca i zapalenie płuc.
	Pozwolenie EMA	03.08.2009 r.
Lp.	Leki chemioterapeutyczne	
4	Substancja czynna	Ifosfamid
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1AA06
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Podaje się wyłącznie dożylnie. Dawki zależą od stosowanego programu chemioterapii. W chemioterapii chłoniaków złośliwych 1,5 g mg/m ² pc. przez 5 kolejnych dni w skojarzeniu z winblastyną i cysplatiną lub etopozydem i cysplatiną w rytmie co 21 dni.
	Mechanizm działania	Cytostatyk o działaniu alkilującym. Powoduje tworzenie się wiązań mostkowych między dwoma nićmi DNA. Ifosfamid jest metabolizowany w wątrobie do 4-

		hydroksyifosfamid. Okres półtrwania zależy od sposobu podania; jeśli jest podawany szybko, ma dwufazowy okres półtrwania wynoszący 4-8 h. Bardzo dobrze przenika przez barierę krew-mózg, w odróżnieniu od swoich metabolitów. Jest usuwany głównie przez nerki.
	Przeciwwskazania	Niewydolność szpiku uniemożliwiająca prowadzenie chemioterapii przeciwnowotworowej. Nadwrażliwość na ifosfamid. Niewydolność nerek i wątroby. Uszkodzenie nabłonka dróg moczowych po chemio- lub radioterapii albo w przebiegu zakażenia dróg moczowych. Stosowanie w ciąży jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jest to bezwzględnie konieczne, np. ciężkie choroby lub stany zagrożenia życia.
	Ostrzeżenia	-
	Pozwolenie	bd
5	Substancja czynna	Gemcytabina
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1BC05
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Zazwyczaj stosowana dawka leku to 1 000-1 250 mg leku na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta. Powierzchnię ciała oblicza się na podstawie pomiaru wzrostu i masy ciała pacjenta. Dawkę leku ustala się w zależności od obliczonej w ten sposób powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania krwi i ogólnego stanu pacjenta. Częstość wlewu zależy od typu nowotworu, z powodu którego pacjent jest leczony. Lek zawsze podaje się we wlewie dożylnym. Wlew trwa około 30 minut.
	Mechanizm działania	Cytostatyk należący do grupy antymetabolitów pirymidyn, analog 2-deoksycytyny. Pod wpływem kinazy deoksycytynowej gemcytabinę jest fosforylowana do 2 i 3-fosforanów. Blokują one syntezę DNA wskutek hamowania działania reduktazy rybonukleotydowej. Gemcytabina jest antymetabolitem. Silnie hamuje działania reduktazy nukleotydowej, licznymi mechanizmami samowzmocnienia swojego działania, co powoduje wzrost stężenia i przedłużenie retencji aktywnych emtabolitów w komórce nowotworowej, wolna eliminację trójfosforanów, dużą aktywność w terapii guzów litych. Jest szybko metabolizowana do czynnych nukleozydów. Bardzo słabo wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wielu tkankach, w tym w wątrobie. Okres półtrwania gemcytabiny podawanej w krótkich wlewach dożylnych (do 72 min) wynosi u mężczyzn 40 min, u kobiet 50 min; w dłuższych wlewach kolejno do 295 min i 371 min. Mniej niż 10% podanej dawki leku jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.
	Przeciwwskazania	- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na gemcytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku - jeśli pacjentka karmi piersią
	Ostrzeżenia	Przed pierwszym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy sprawność nerek i wątroby jest wystarczająca. Przed każdym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy we krwi jest odpowiednio dużo komórek, by można było podać lek. W zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz w przypadku nadmiernego obniżenia liczby komórek krwi lekarz może zmienić dawkę lub odłożyć podanie leku na później. Okresowo będą pobierane od pacjenta próbki krwi w celu oceny czynności nerek i wątroby.
	Pozwolenie	2006
6	Substancja czynna	Winkrystyna
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 CA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Rozpuszczalnik dodaje się do fiolki zawierającej substancję czynną w postaci proszku. Tak przygotowany roztwór zawiera 0,1 mg substancji czynnej w 1 ml roztworu. Następnie roztwór ten należy rozcieńczyć za pomocą roztworu chlorku sodu 0,9% i podać w postaci wlewu lub wstrzyknięcia dożylnego. 1,0 do 1,4 mg

		(maksymalnie 2 mg) na m2 powierzchni ciała w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg na m2 powierzchni ciała. Powyższe dawkowanie stosuje się również w większości rodzajów skojarzonego leczenia cytostatykami. Dawkę indywidualną należy ustalić bardzo dokładnie ze względu na możliwość przedawkowania, które może nawet spowodować zgon pacjenta.
	Mechanizm działania	Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego (<i>Catharanthus roseus</i>), jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną i hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA).
	Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - Zahamowanie czynności szpiku - Choroby neurologiczne - Infekcje bakteryjne i wirusowe
	Ostrzeżenia	Dooonowe lub dokanałowe podanie winkrystyny prowadzi do zgonu.
	Pozwolenie	1963
7	Substancja czynna	Dakarbazyna
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1AX04
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	W chorobie Hodgkina lek podaje się w dawce dobowej 375 mg/m2 p.c./dobę dożylnie w 1. i 15. dniu cyklu w połączeniu z doksorubicyną, bleomycyną i winblastyną.
	Mechanizm działania	Dakarbazyna jest substancją cytostatyczną o działaniu alkilującym, antymetabolit. Działanie przeciwnowotworowe polega na hamowaniu podziałów komórkowych w wyniku hamowania syntezy DNA, RNA i białek.
	Przeciwwskazania	- w przypadku znanej nadwrażliwości na dakarbazynę lub na którykolwiek ze składników leku; - w okresie ciąży i karmienia piersią; - w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub nerek; - w przypadku jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze, z fenytoiną stosowaną w profilaktyce oraz z żywymi atenuowanymi szczepionkami.
	Ostrzeżenia	Dakarbazyna może hamować czynność krwiotwórczą szpiku kostnego, co jest jej najczęstszym działaniem toksycznym. W czasie stosowania dakarbazyny może dochodzić do zmniejszenia liczby krwinek białych i płytek krwi, jak również do niedokrwistości. Z tego względu lekarz może zalecić kontrolę liczby białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi lub może zdecydować o czasowym zawieszeniu bądź przerwaniu terapii. Dakarbazyna może działać toksycznie na czynność wątroby, zwłaszcza podczas jednoczesnego jej podawania z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Lekarz może zalecić kontrolę rozmiaru i czynności wątroby, jak również liczby białych krwinek. Dakarbazyna może być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Lekarz zapewni kontrolę obrazu krwi. Lek może wykazywać silne, nawet zagrażające życiu, szkodliwe działanie na czynność krwiotwórczą szpiku i czynność wątroby oraz powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Z tego względu lekarz zaleci podawanie leku w warunkach szpitalnych, gdzie możliwa jest częstsza kontrola pacjenta. Podczas chemioterapii należy unikać leków działających toksycznie na wątrobę oraz alkoholu. W celu zmniejszenia częstości zaburzeń żołądkowo-jelitowych lekarz może zalecić stosowanie leków przeciwwymiotnych. Podanie leku poza naczynie może spowodować uszkodzenie tkanki i ostry ból. Podczas przygotowania roztworu lub jego podawania, należy unikać kontaktu leku ze skórą i oczami.
	Pozwolenie	1975
8	Substancja czynna	Adriamycyna (doksorubicyna)

	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 DB
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p>Podawanie dożylnie (iv.) Całkowita dawka doksorubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia (np. lek może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi). Doksorubicynę należy podawać we wlewie dożylnym w 0,9% roztworze sodu chlorku lub 5% roztworze glukozy przez okres nie krótszy niż 3 minuty i nie dłuższy niż 10 minut w celu ograniczenia ryzyka zakrzepicy lub wynaczynienia pozażylnego. Nie zaleca się podawania produktu w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (bolus) ze względu na ryzyko wynaczynienia, do którego może dojść nawet w przypadku prawidłowego wkłucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi.</p> <p>Schematy ze standardową dawką początkową. W przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu 3 kolejnych dni lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu (dotyczy to zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej) każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie doksorubicyny według schematu 10-20 mg/m² raz na tydzień. W przypadku stosowania doksorubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m².</p>
	Mechanizm działania	Doksorubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> . Uważa się, że wpływ cytotoksyczny doksorubicyny na komórki nowotworów złośliwych i jej toksyczne działanie na różne narządy są związane ze zdolnością do łączenia się z DNA w mechanizmie interkalacji. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego doksorubicyny wydaje się jej interakcja z topoizomerazą II prowadząca do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.
	Przeciwwskazania	<p>Leczenie produktem Adriblastina PFS jest przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na doksorubicynę lub na którykolwiek z pozostałych składników produktu i inne antracykliny lub antracenodiony 3 - u pacjentów z długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego - u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby - u pacjentów z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego - u pacjentów po niedawno przeżytym zawale serca - u pacjentów z ciężką arytmia - u pacjentów po przeżytym leczeniu maksymalnymi skumulowanymi dawkami doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami i antracenodionami
	Ostrzeżenia	Adriamycyna powinna być podawana wyłącznie pod ścisłym nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa, doświadczonego w stosowaniu cytostatyków.
	Pozwolenie	bd
9	Substancja czynna	Cisplatyna
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XA01
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p>W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni; - 15 do 20 mg/m² na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni. <p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni. W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m² co tydzień przez 6</p>

		tygodni.
	Mechanizm działania	Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatinę (II)]. Cisplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA. Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się z wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenozy. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się z wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenozy.
	Przeciwwskazania	Cisplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów: z nadwrażliwością na cisplatynę lub na inne związki zawierające platynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min); w stanie odwodnienia (konieczne jest nawodnienie przed i po podaniu leku, aby zapobiec ciężkim zaburzeniom czynności nerek); z zahamowaniem czynności szpiku kostnego; z zaburzeniami słuchu; z neuropatią spowodowaną cisplatyną; karmiących piersią; w skojarzeniu z żywymi szczepionkami, w tym ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce; w skojarzeniu z fenytoiną stosowaną profilaktycznie.
	Ostrzeżenia	Wykazano, że cisplatyna wykazuje skumulowane działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne oraz neurotoksyczne. Toksyczność powodowana przez cisplatynę może być zwiększona poprzez leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi, które wykazują toksyczne działanie na wymienione narządy i układy.
	Pozwolenie	20.01.2011 r.

Źródło: Podlewski 2010 [4], strony internetowe: <http://www.ema.europa.eu/ema/>; <http://www.urpl.gov.pl/drogs>

Należy podkreślić, że 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 eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], „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 epithelioidalnych 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.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] (szacunki własne eksperta) dla ocenianego wskazania zapadalność wynosi 0,2 mln/rok, co w polskiej populacji daje około 8 przypadków rocznie (jednak obliczenia te obejmują jedynie malignant PEC-oma); chorobowość wynosi >50 przypadków rocznie (z wyłączeniem stwardnienia guzowatego, TSC), natomiast liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku to maksymalnie **50 osób**.

Źródło: stanowisko eksperckie – [REDAKTOWANE]

Zgodnie z danymi uzyskanymi z NFZ pismem z dnia 26 lutego 2014 r., znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0055/W/O5519/TC, całkowita liczba pacjentów w rozpoznaniu głównym D48.1 we wszystkich rodzajach świadczeń w latach 2010 – III kw. 2013 r. wynosiła pomiędzy ok. 2000 a 3500 pacjentów (patrz tabela poniżej).

Tabela 3. Całkowita liczba pacjentów w rozpoznaniu głównym D48.1 we wszystkich rodzajach świadczeń w latach 2010 – III kw. 2013 r.

Rok	Liczba pacjentów
2010	2053
2011	2690
2012	3331
2013	3499

Źródło: korespondencja z NFZ, pismo znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0055/W/O5519/TC

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Rapamune (sirolimus):

- **Kod ATC:** L04AA10
- **Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
- **Dawka DDD:** 3 mg
- **Substancja chemiczna:** sirolimus
- **Postać farmaceutyczna:** roztwór doustny lub tabletki drażowane
- **Dawkowanie na podstawie ChPL:**
 - Leczenie początkowe (od 2-3 miesięcy po transplantacji):

Produkt Rapamune powinien być podawany najwcześniej, jak to tylko możliwe po przeszczepieniu, w pojedynczej dawce nasycającej 6 mg, a następnie podaje się dawkę 2 mg raz na dobę do czasu uzyskania wyników stężeń terapeutycznych produktu leczniczego.

Dawkę produktu Rapamune należy dobrać indywidualnie tak, aby minimalne stężenia syrolimusa we krwi pełnej, oznaczone przed podaniem następnej dawki (ang. trough level), mieściły się w zakresie od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną).

Leczenie produktem Rapamune należy optymalizować, zmniejszając stopniowo dawki steroidów i cyklosporyny w mikroemulsji (we wskazaniu rejestracyjnym zalecane jest stosowanie produktu Rapamune w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres 2 do 3 miesięcy). Zalecane minimalne stężenia cyklosporyny w okresie pierwszych 2-3 miesięcy po przeszczepieniu wynoszą 150-400 ng/ml (oznaczanie metodą z użyciem przeciwciał monoklonalnych lub inną równoważną metodą).

W celu zminimalizowania wahań stężeń syrolimusa, Rapamune należy podawać w takim samym odstępie czasu w stosunku do cyklosporyny, 4 godziny po podaniu cyklosporyny, konsekwentnie przestrzegając przyjmowania z pokarmem lub bez niego.

- Leczenie podtrzymujące:

W ciągu 4 do 8 tygodni, należy stopniowo odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę produktu Rapamune tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml.

Rapamune należy podawać z kortykosteroidami.

U pacjentów, u których odstawienie cyklosporyny jest albo nieskuteczne, albo nie może być przeprowadzone, nie należy kontynuować skojarzonego stosowania cyklosporyny i Rapamune dłużej niż 3 miesiące od transplantacji. U tych pacjentów, w przypadkach uzasadnionych klinicznie, należy przerwać stosowanie produktu Rapamune i wdrożyć alternatywny schemat leczenia immunosupresyjnego.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [redacted], we wskazaniu pozarejestracyjnym D48.1 sirolimus należy podawać doustnie w dawce: 4 mg/d a następnie w zależności od stężenia leku w surowicy, aż do czasu progresji choroby.

- **Sposób podawania:** Leczenie produktem Rapamune powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa.
- **Informacje dotyczące mechanizmu działania:** 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 cytozolowym 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.

• Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Roztwór doustny Rapamune zawiera olej sojowy. Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu.

• Ostrzeżenia:

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, 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).

Źródło: stanowisko eksperckie – ██████████, ChPL Sirolimus, WHO DDD http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA10&showdescription=yes; (data dostępu 20.01.2014 r.)

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Status leku sierocego

Dnia 30 sierpnia 2011 r. Komisja Europejska przyznała sirolimusowi status leku sierocego, w leczeniu chronicznego niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka (EU/3/11/898) oraz dnia 13 listopada 2013 r. w prewencji dysfunkcji tętniczo-żylnych u pacjentów, u których chirurgicznie wytworzono połączenie naczynia tętniczego z żylnym w celu zapewnienia dostępu naczyniowego do hemodializy (EU/3/13/1204).

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Rapamune został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 13 marca 2001 r. Dostępnych jest 7 prezentacji leku: 1 mg/ml, roztwór doustny, 1 butelka zawierająca 60 ml (nr pozwolenia EU/1/01/171/001), 1 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/007 oraz EU/1/01/171/008), 2 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/009 oraz EU/1/01/171/010), 0,5 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/013 oraz EU/1/01/171/014).

Sirolimus w postaci roztworu doustnego 1 mg/ml został dopuszczony do obrotu w USA dnia 15 września 1999 r., natomiast tabletki doustne 0,5 mg, 1 mg i 2 mg dopuszczono 25 sierpnia 2000 r. (produkt leczniczy Rapamune). Lek jest wskazany w leczeniu immunosupresyjnym u pacjentów >13 r.ż. poddawanych przeszczepowi nerki.

Źródła: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Rapamune.pdf> (data dostępu 21.02.2014 r.);

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h171.htm> (data dostępu 21.02.2014 r.);

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/09/human_orphan_000964.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (data dostępu 21.02.2014 r.);

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/12/human_orphan_001283.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (data dostępu 21.02.2014 r.);

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=RAPAMUNE> (data dostępu 21.02.2014 r.).

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Rapamune jest wskazany w **profilaktyce odrzucania 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.

Źródło: ChPL Rapamune

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

D48.1: Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień - Tkanka łączna i inne tkanki miękkie.

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym.

Źródło: ChPL Rapamune

Zgodnie z informacją uzyskaną od eksperta [REDACTED] „stosowanie sirolimusu w ramach dotychczas stosowanej chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań mięsaków tkanek miękkich (kody ICD-10: C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9, z wyłączeniem GIST, a także D48.1), dla którego nie ma odrębnego jednak kodu ICD-10, czyli nowotwór typu PEComa (nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych – perivascular epithelioid cell tumor) i tylko dla tego nowotworu tkanek miękkich istnieje zasadność stosowania sirolimusu w przypadkach zaawansowanych. Dla pozostałych typów histopatologicznych mięsaków tkanek miękkich nie ma wystarczających dowodów medycznych”.

Źródło: stanowisko eksperckie – [REDACTED]

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Sirolimus był już przedmiotem oceny AOTM, ale we wskazaniach innych niż oceniane. Stanowiska i rekomendacje wydane w odniesieniu do tej substancji czynnej zebrano w tabeli poniżej.

Najbliżej związane z ocenianym zagadnieniem są stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa Agencji z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Prezes AOTM nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9), jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z epitheloidalnych komórek przynaczninowych (PEC-oma), jako świadczenia realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
SIROLIMUSUM		
<p>Rekomendacja nr 87/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej - profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®).</p> <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 102/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną</p>	<p>Zalecenia: „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych”.</p> <p>Uzasadnienie: „Sirolimus powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji stosowanych u biorców nerki. Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem”.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
syrolimus (Rapamune®).		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 376/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: sirolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zalecenia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: sirolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u pacjentów z cytopenią w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporną na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach”.</p> <p>Uzasadnienie: „Sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (<i>ang. mammalian Target Of Rapamycin</i>) w konsekwencji prowadząc do zahamowania aktywacji limfocytów, prowadzącego do immunosupresji. U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest zbyt toksyczną metodą leczenia. Najskuteczniejszymi niesteroidowymi lekami stosowanymi u dzieci z ALPS są mykofenolan mofetylu i sirolimus”.</p>	Prezes Agencji przychylił się do Opinii Rady Przejrzystości
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zalecenia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań: - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus - stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia - w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus (...)”.</p> <p>Uzasadnienie: „Powyższe leki stosowane są w leczeniu immunosupresyjnym, wchodzi w skład schematów immunosupresyjnych po przeszczepianiu. Duża gama leków pozwala na lepszą indywidualizację terapii. Brak możliwości zastosowania odpowiedniej immunosupresji, z powodu braku refundacji może</p>	Prezes Agencji przychylił się do Opinii Rady Przejrzystości

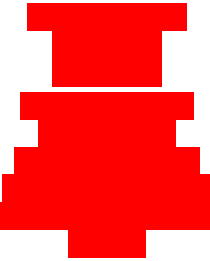
Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>spowodować wzrost liczby chorych tracących przeszczep.</p> <p>Praktyka kliniczna, istniejące dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych uzasadniają stosowanie tych leków.</p> <p>Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek:</p> <p>Podstawowymi lekami są - obok cyklosporyny i glikokortykoidów - pochodne kwasu mykofenolowego (zalecenia stosowania w przeszczepie kończyny i rogówki Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego - PTT z 2012 r.) i takrolimusu (zalecenia PTT 2012 – przeszczep kończyny). Ewerolimus i sirolimus stosowane są u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy nowotworu lub nietolerancji na cyklosporynę lub takrolimus. Stosowanie takrolimusu, ewerolimusu i sirolimusu znajduje się w zaleceniach PTT z 2012 r.”</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w hematologii i hematologii, kardiologii, transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PL-460-14444-21/GB/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zalecenie:</p> <p>„Rada nie była w stanie szczegółowo ustosunkować się odrębnie do każdej z 27 pozycji wymienionych w załączonych tabelach, ze względu na konieczność rozpatrzenia tematów w bardzo krótkim czasie (14 dni od daty wpłynięcia zlecenia) oraz konieczność rozpatrzenia innych tematów. Rada zwraca uwagę na to, że art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w ust. 2 mówi o tym, że Rada Przejrzystości wydaje opinię w terminie 14 dni, biorąc pod uwagę w szczególności istotność stanu klinicznego, w którym ma być stosowany lek. W ustępie tym mowa jest zatem o leku, a nie o wielu lekach stosowanych w różnych jednostkach chorobowych. Zwracamy uwagę na to, że stanowisko wszystkich ekspertów klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL omawianych 27 pozycji było pozytywne. Jednocześnie Rada ponownie zwraca uwagę na konieczność uregulowania prawodawstwa dotyczącego stosowania i finansowania leków off-label w Polsce.</p> <p>Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sirolimus, stan po przeszczepie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek”. <p>Uzasadnienie:</p> <p>„Rada nie widzi podstaw do kwestionowania opinii ekspertów dotyczących stosowania i finansowania omawianych technologii lekowych we wskazaniach off-label”.</p>	-

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 111/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zalecenie: „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady: - Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645, - Rapamune, tabl. powl., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210 we wskazaniu: stan po przeszczepie twarzy”.</p> <p>Uzasadnienie: „Przeszczep twarzy nie jest obecnie zaliczany do świadczeń gwarantowanych w Polsce, stąd objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR- 460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych, niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Rada uważa za niezasadne”.</p>	-
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zalecenie: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w transplantologii, określonych w załączniku do pisma o sygn.. MZ-PLR-460-14910- 33/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady: - Rapamune (sirolimusum), roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645, - Rapamune (sirolimusum), tabl. powl., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210 we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogowki, tkanek lub komórek (...)”.</p> <p>Uzasadnienie: „Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w transplantologii, określone w załączniku do pisma o sygn. MZPLR-460-14910-33/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.”</p>	-
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie</p>	<p>Zalecenie: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach</p>	<p>Zalecenie: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach:</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 45/2014z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką (nie określone) (C49.9)</p>	<p>zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu klinicznym PEC-oma, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, dla którego nie określono kodu ICD-10.”</p> <p>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: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym. Odnośnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich, rzadko występującym nowotworze z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznań – w tym ocenianych. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach, którego koszty wyniosły ok. 400 tys. złotych.</p>	<p>nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką (nie określone) (C49.9), jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), jako świadczenia realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej. Zdaniem Prezesa, finansowanie ze środków publicznych sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach, bez jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z rodziny PEC-oma jest nieuzasadnione. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sirolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9, jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu PEC-oma, realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), odnaleziono dane wskazujące na skuteczność sirolimusu w tych stanach klinicznych. Dla nowotworu z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma) brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznań – w tym ocenianych.</p>

2.3.2. Komparatory

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: D48.1 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Obecnie w Polsce leczenie chorych na nowotwory tkanki łącznej (mięśaki tkanek miękkich) polega na stosowaniu chemioterapii (najczęściej monoterapia lub wielolekowe schematy z wykorzystaniem doksorubicyny, darkarbazyny, ifosfamid, cisplatyny, winkrystyny), a w szczególnych typach histologicznych wykorzystywane są sporadycznie inne leki (np. gemcytabina, trabektedyna) i niektóre leki ukierunkowane molekularnie – np. sunitynib lub imatynib.	Nie dotyczy – Sirolimus nie powinien być finansowany z publicznych środków w ramach gwarantowanych świadczeń u chorych na nowotwory o nieznanym lub niepewnym charakterze (w tym – tkanek miękkich), ponieważ nie ma naukowych uzasadnień dla wspomnianego wykorzystania leku (leczenie o charakterze eksperymentalnym). Nie można mówić o potencjalnym zastąpieniu przez sirolimus innej technologii medycznej w omawianym wskazaniu.	Najtańszą metodą w omawianym wskazaniu jest stosowanie monoterapii doksorubicyną.	Nie dotyczy – Sirolimus nie powinien być finansowany z publicznych środków w ramach gwarantowanych świadczeń u chorych na nowotwory o nieznanym lub niepewnym charakterze (w tym – tkanek miękkich), ponieważ nie ma naukowych uzasadnień dla wspomnianego wykorzystania leku (leczenie o charakterze eksperymentalnym). Nie można porównywać sirolimusu innej technologiami medycznymi w omawianym wskazaniu.	Opracowanie „Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego – 2013” wskazuje na konieczność rozważenia chemioterapii (leki wymienione w kolumnie 1).
 [zadeklarowano konflikt interesów]	W odniesieniu do PEComa w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. PEComa należy do chemo i radioopornych nowotworów. Nie ma żadnych standardowych opcji leczenia nieresekcyjnych/przerzutowych PEComa z wyjątkiem stosowania inhibitorów mTOR, co jest bezpośrednio związane z patogenezą tego nowotworu, stąd w oparciu o dane z piśmiennictwa oraz	Z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych PEComa innych niż wnioskowana. Pozytywne wyniki badań III fazy w AML związanym z TSC obejmują również zarejestrowany lek jakim jest ewerolimus.		Brak standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane PEComa, którą można porównać z ocenianą terapią w omawianym wskazaniu. W ramach chemioterapii niestandardowej stosowany jest sirolimus.	Inhibitory mTOR są rekomendowane w leczeniu zaawansowanych nowotworów z grupy PEComa zarówno przez rekomendacje polskie (PTOK 2013), jak i międzynarodowe (NCCN 2013, ESMO 2012).

	doświadczenia własne Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie stosowany jest sirolimus. W przypadkach przerzutowych PEComa podejmowane są próby chemioterapii opartej o antracykliny jak w innych nowotworach tkanek miękkich.			
--	--	--	--	--

AML – ang. angiomyolipoma - naczyniakomięśniakotłuszczak. ; BSC – ang. best supportive care; PEComa - ang. perivascular epithelioid cell tumor - nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych; mTOR - ang. mammalian target of rapamycin kinase – ssaczy cel rapamycyny

Źródło: stanowiska eksperckie – Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oraz XXXXXXXXXX

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dotychczas Agencja nie prowadziła oceny interwencji, która wiązałyby się z omawianym rozpoznaniem D48.1.

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 8 ekspertów. Opinię otrzymano od dwóch z nich: Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz [REDAKTOWANE].

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania sirolimusu we wskazaniu: D48.1

Substancja	Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski			
SIROLIMUS	Nie dotyczy – Sirolimus nie powinien być finansowany z publicznych środków w ramach gwarantowanych świadczeń u chorych na nowotwory o nieznanym lub niepewnym charakterze (w tym – tkanek miękkich), ponieważ nie ma naukowych uzasadnień dla wspomnianego wykorzystania leku (leczenie o charakterze eksperymentalnym).	Sirolimus u chorych na nowotwory leków z grupy inhibitorów m-TOR (np. temsirolimus lub sirolimus) ma charakter eksperymentalny (wyjątek – rak nerkowo-komórkowy w stadium zaawansowanym). Eksperymentalny charakter przedmiotowego leczenia nie uzasadnia stosowania sirolimusu we wskazaniu D48.1. Umieszczenie sirolimusu w wymienionym wskazaniu w ramach gwarantowanych świadczeń finansowanych z publicznych środków nie posiada naukowego uzasadnienia.	Sirolimus nie powinien być finansowany z publicznych środków w ramach gwarantowanych świadczeń u chorych na nowotwory o nieznanym lub niepewnym charakterze (w tym – tkanek miękkich), ponieważ nie ma naukowych uzasadnień dla wspomnianego wykorzystania leku (leczenie o charakterze eksperymentalnym).
[REDAKTOWANE]			
SIROLIMUS	<p>1. Zaburzenia szlaku mTOR stanowią podstawowy patomechanizm powstawania PEComa zarówno przypadków sporadycznych, jak i związanych z TSC.</p> <p>2. W badaniach klinicznych i seriach chorych potwierdzono aktywność różnych inhibitorów mTOR w PEComa, AML, LAM (Wagner 2010 – sirolimus, Italiano 2010 – temsirolimus, Gennatas 2012 – ewerolimus; Bissier et al. 2008; Krischock et. al 2010; Peces et.al 2010; McCornack et al. 2011; Davies et al. 2008,2011; Dabora et al. 2011; Shitara et al. 2011; Casanova et. al. 2011; Wienecke et. all 2006; Dickson et al. 2013)</p> <p>3. Bissler i wsp 2008 wykazali aktywność sirolimusu w badaniu I/II fazy u 25 chorych na AML/LM leczonych przez 12 miesięcy. Uzyskano zmniejszenie objętości zmian w AML o 53% po 12 miesiącach terapii, jednak po</p>	Brak dużych liczebnie badań w PEComas wynikający z rzadkości tego nowotworu. Brak bezpośrednich porównań aktywności między różnymi inhibitorami mTOR (głównie sirolimusem i ewerolimusem).	Sirolimus powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych nowotworów z grupy PEComa . Wyniki badań klinicznych i serii chorych wskazują na istotną aktywność inhibitorów mTOR w tej grupie nowotworów. Nasze polskie doświadczenia w grupie chorych na PEComa leczonych za pomocą sirolimusu są zgodne z doświadczeniami międzynarodowymi. Co więcej, sirolimus jest najtańszym lekiem wśród inhibitorów mTOR. W wypadku PEComa należącego do rzadkich nowotworów, których leczenie jest jednym z priorytetów opieki zdrowotnej w Unii Europejskiej nie ma możliwości przeprowadzenia dużych badań klinicznych III fazy, nie ma też zainteresowania komercyjnych producentów leków do porównania aktywności sirolimusu z innymi droższymi inhibitorami mTOR. Biorąc więc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanym PEComa i fakt, że sirolimus jest lekiem o wysokiej skuteczności w PEComie, proponuję finansowanie tego leczenia w grupie chorych na nieresekcyjne i przerzutowe PEComa (poza możliwościami

	<p>odstawieniu terapii u części chorych obserwowano ponownie progresję choroby, co wskazuje na konieczność stałej inhibicji mTOR dla uzyskania odpowiedzi. Również w LAM stwierdzono poprawę czynności płuc. Podobne wyniki uzyskali Davies i wsp. oraz Debora i wsp. w dwóch badaniach II fazy z sirolimusem – odpowiedzi wyniosły odpowiednio 50% i 44,4%. U pozostałych chorych zaobserwowano stabilizację zmian. Nie obserwowano objawów ubocznych sirolimusu innych niż opisywane wcześniej w charakterystyce produktu leczniczego. W zaślepionym badaniu III fazy z losowym doborem choroby i kontrolą placebo (McCornack 2011) u chorych na LAM wykazano stabilizację czynności płuc przez okres trwania leczenia. Ocenie w badaniach klinicznych poddano również inny inhibitor ewerolimus (badanie II fazy i 2 badania III fazy EXIST-1 i EXIST-2), których korzystne wyniki doprowadziły do jego rejestracji w AML związanym z TSC oraz w SEGA.</p> <p>4. Brak innych standardowych opcji terapeutycznych w zaawansowanych przypadkach tych nowotworów.</p> <p>5. Sirolimus jest najtańszym lekiem z grupy inhibitorów mTOR, brak bezpośrednich porównań z innymi preparatami (jak ewerolimus czy temsirolimus) wynika z rzadkości tych nowotworów, braku zainteresowania komercyjnego producentów leku.</p>		<p>leczenia chirurgicznego i radioterapii, z udowodnioną progresją choroby, po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog) – leczenie sirolimusem przyjmowanym do progresji choroby.</p>
--	--	--	---

Zródło: stanowiska eksperckie – Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oraz [REDACTED]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11 lutego 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Care Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,

a także polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się bezpośrednio tematyką onkologiczną:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,
- Polska Unia Onkologii,
- European Society for Medical Oncology,
- National Comprehensive Cancer Network,
- European Cancer Observatory,
- Organization of European Cancer Institutes,
- European Organization for Research and Treatment of Cancer,
- European Network of Cancer Registers,
- American Society of Clinical Oncology,
- National Cancer Institute.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej. W raporcie uwzględniono wyłącznie rekomendacje dostępne w języku angielskim. Łącznie odnaleziono **9** rekomendacji, dotyczących leczenia trzech z chorób najprawdopodobniej kwalifikujących się do rozpoznania D48.1, wg informacji dostępnych na oficjalnej stronie ICD-10. Na podstawie odnalezionych rekomendacji wnioskuje się, że stosowanie inhibitorów mTOR (w tym sirolimusu) jest dopuszczalne w leczeniu szczególnych przypadków PEC-oma (nowotwór z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych), LAM (limfangioleiomiomatoza), AML (naczyniakomięśniakotłuszczak). Jeśli to możliwe, leczenie winno być prowadzone w środowisku badań klinicznych.

Brak odniesień do sirolimusu w rekomendacjach dotyczących leczenia GIST (guz podścieliska przewodu pokarmowego) - leczenie w tym przypadku uwzględnia stosowanie leków takich jak sunitynib czy imatynib.

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w rozpoznaniu D48.1

Lp.	Kraj, region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																				
1	Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013 [5]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia MTM (mięsak tkanek miękkich) z uwzględnieniem PEC-oma.</p> <p>Leczenie powinno być zaplanowane przed jego rozpoczęciem przez zespół wielospecjalistyczny (torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego oraz RTH i CTH. Ośrodki takie powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości skojarzonego leczenia oraz postępowania w przypadkach często nieuniknionych powikłań.</p> <p>Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakach tkanej miękkich przedstawia się następująco:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień zaawansowania</th> <th>Leczenie chirurgiczne</th> <th>Radioterapia*</th> <th>Chemioterapia*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+/?</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>?/+</td> <td>?</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych, z wyjątkiem uzupełniającej RTH pooperacyjnej lub RTH paliatywne ? — indywidualizacja postępowania</p> <p>Wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego chorych na MTM przy przestrzeganiu następujących ogólnych zasad postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyłączne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym — uzasadnione u chorych na MTM w stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, położenie powierzchowne, wielkość ≤ 5 cm) według TNM; radykalne leczenie chirurgiczne i uzupełniająca RTH (uzasadnia to podejmowanie leczenia MTM wyłącznie w ośrodkach z zakładem RTH) — MTM w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB, IIC); prospektywne badania kliniczne (optymalnie — z zastosowaniem CTH i RTH przedoperacyjnej) — zaawansowane miejscowo MTM z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (wysoki stopień złośliwości histologicznej G3–G4 i wielkość > 10 cm — III stopień wg TNM, M0), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi; postępowanie analogiczne do prowadzonego w leczeniu pierwotnym — wszystkie wznowy (miejscowy nawrót) MTM; rozpoczynanie leczenia od CTH, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwych do wycięcia) radykalizacja postępowania (radykalne wycięcie zmiany pierwotnej w skojarzeniu z CTH i miejscowe leczenie przerzutów) — MTM w IV stopniu zaawansowania (N1, M1). <p>Leczenie skojarzone: chirurgia, radioterapia, chemioterapia. W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm: Leczenie chirurgiczne Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne II linia: <ul style="list-style-type: none"> Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne II linia: <ul style="list-style-type: none"> Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie eksperymentalne: radioterapia przedoperacyjna/ II linia: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne III linia: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie eksperymentalne: radioterapia pooperacyjna/chemioterapia pooperacyjna. 	Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*	I	+	-	-	II	+	+	-	III	+	+	+/?	IV	?/+	?	+
Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*																				
I	+	-	-																				
II	+	+	-																				
III	+	+	+/?																				
IV	?/+	?	+																				

			<p>chemioterapia przedoperacyjna)</p> <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez ≥5-10 lat. Uzupełniająca chemioterapia w MTM (wyjątek: MTM drobnokomórkowy i mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) bez cech rozsiewu choroby nie stanowi standardowej metody leczenia. W przypadku miejscowozaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii.</p> <p>Leki ukierunkowane molekularnie, które posiadają zarejestrowane wskazania w mięsakach tkanek miękkich.</p> <table border="1" data-bbox="592 618 1305 1048"> <thead> <tr> <th>Typ histologiczny guza</th> <th>Lek</th> <th>Cel molekularny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GIST</td> <td>Imatynib</td> <td>KIT, PDGFRA</td> </tr> <tr> <td>GIST</td> <td>Sunitynib</td> <td>KIT, PDGFRA, VEGFR</td> </tr> <tr> <td>DFSP</td> <td>Imatynib</td> <td>PDGFRB</td> </tr> <tr> <td><i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i></td> <td>Trabectedyna</td> <td>? NER/mniejszy rowek spirali DNA</td> </tr> <tr> <td>Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii</td> <td>Pazopanib</td> <td>VEGFR, PDGFR</td> </tr> </tbody> </table> <p>GIST (<i>gastrointestinal stromal tumor</i>) — mięsak podścieliska przewodu pokarmowego; DFSP (<i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>) — włókniakomięsak guzowaty skóry.</p> <p>Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych podtypach histologicznych MTM, w tym inhibitory mTOR w PEC-oma oraz limfangioleiomiomatozie.</p> <p>http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf</p>	Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny	GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA	GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR	DFSP	Imatynib	PDGFRB	<i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA	Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR
Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny																			
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA																			
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR																			
DFSP	Imatynib	PDGFRB																			
<i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA																			
Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR																			
2	Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012 [6]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia MTM (mięsak tkanek miękkich) z uwzględnieniem PEC-oma.</p> <p>Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku dojrzałych MTM o określonej lokalizacji.</p> <p>W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku braku usunięcia całego guza, zaleca się zindywidualizowane leczenie (po konsultacji z pacjentem). Możliwymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia i/lub radioterapia (poziom wiarygodności dowodów III, A) lub • Hipertermia narządu z czynnikiem alfa marteny w skojarzeniu z melfalanem (poziom wiarygodności dowodów III, A) jeśli guz ogranicza się do kończyny lub regionalna hipertermia w skojarzeniu z chemioterapią (poziom wiarygodności dowodów I B). <p>Leczenie zaawansowanego MTM z metachronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie operacyjne (jeśli możliwe jest całkowite usunięcie przerzutów), • Chemioterapia dopuszczalna jako uzupełnienie leczenia operacyjnego w przypadku występowania czynników prognostycznych (krótki okres między pojawianiem się przerzutów oraz duża liczba przerzutów). <p>Leczenie zaawansowanego MTM z synchronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna, • Leczenie operacyjne jako uzupełnienie, gdy możliwe jest całkowite usunięcie ognisk przerzutowych. <p>Leczenie zaawansowanego MTM z przerzutami poza płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna. <p>Schemat stosowanej chemioterapii:</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowe leczenie – terapia skojarzona: antracyklina + ifosfamid (pod 																		

			<p>względem wydłużenia czasu przeżycia, nie ma klinicznie udowodnionej przewagi terapii skojarzonej nad doksorubicyną w monoterapii)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taksany lub gemcytabina +/- docetaksel (mięśaki naczyń krwionośnych) • Doksorubicyna + dakarbazyna (mięśaki gładkokomórkowe) • Imatynib (włókniakomięśaki skóry) <p>Mimo braku rzetelnych dowodów naukowych na skuteczność poniższych schematów, w przypadku niepowodzenia terapii I linii stosuje się:</p> <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamid (w standardowej dawce jeśli nie stosowano wcześniej, lub w zwiększonej dawce - jeśli stosowano) • Trabektydyna (szczególnie skuteczna w mięsakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięsakach oraz tłuszczakomięsakach śluzowatych) • Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii) • Dakarbazyna + gemcytabina (mięśaki gładkokomórkowe) • Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięsaków) <p>Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej progresji choroby zaleca się stosowanie ridaforolimusu.</p> <p>W odniesieniu do specyficznych typów histologicznych mięsaków dostępne są anegdotyczne dowody na aktywność niektórych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym inhibitorów mTOR w w nowotworach z epitheloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), często związanych ze stwardnieniem guzowatym.</p>
3	USA	NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2013 [7]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia MTM (mięśaki tkanek miękkich) z uwzględnieniem PEC-oma.</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół wyspecjalizowany w leczeniu MTM.</p> <p>Podstawowym leczeniem jest leczenie operacyjne, w leczeniu nowotworów nieoperacyjnych/z przerzutami godne rozważenia są poniższe opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia • Radioterapia • Operacja paliatywna w celu kontroli objawów • Najlepsza terapia wspomagająca • Obserwacja, jeśli asymptomatyczny <p>W specyficznych typach histologicznych MTM obiecującą aktywność wykazały niektóre leki ukierunkowane molekularnie, w tym sirolimus w monoterapii w PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i nawracającym naczyniakomięśniakotłuszczaku oraz w skojarzeniu z imatynibem w struniaku.</p>
4	Polska	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP), 2013 [2]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia MTM (mięśaki tkanek miękkich) z uwzględnieniem PEC-oma.</p> <p>Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia. W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm: Leczenie chirurgiczne</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia przedoperacyjna/chemioterapia przedoperacyjna*) • II linia: Leczenie chirurgiczne • III linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia pooperacyjna/chemioterapia pooperacyjna* <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania</p>

			<p>kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5 lat.</p> <p>*W przypadku MTM bez cech rozsiewu choroby chemioterapia powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego). W przypadku rozsiewu choroby zalecenia są następujące: Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna); Chemioterapia drugiej linii: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina z docetakselem i trabectedyna. W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p> <p>Niektóre leki stanowią opcję tylko w specyficznych podtypach histologicznych MTM. Największy postęp w leczeniu systemowym mięsaków wiąże się z pracami nad leczeniem celowanym molekularnie, w tym badane i rozważane jest stosowanie inhibitorów mTOR w mięsakach typu PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i mięsakach mięśni poprzecznie prążkowanych.</p>
5	Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010 [8]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia guza podścieliska przewodu pokarmowego (<i>stromatumor of uncertain behavior of digestive system</i>) - GIST</p> <p>Imatynib nie jest obecnie rekomendowany jako leczenie wspomagające GIST po wykonanym zabiegu resekcji chirurgicznej. Pacjenci, którzy obecnie otrzymują imatynib jako terapię wspomagającą leczenie GIST po zabiegu chirurgicznym, powinni kontynuować terapię do czasu kiedy pacjent oraz lekarz prowadzący zdecydują o odstąpieniu od leczenia wspomagającego.</p>
6	Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009 [9]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia guza podścieliska przewodu pokarmowego (<i>stromatumor of uncertain behavior of digestive system</i>) - GIST</p> <p>Sunitynib jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z niemożliwym do usunięcia lub dającym przerzuty GIST, jeśli leczenie imatynibem zawiodło z powodu wystąpienia oporności lub nietolerancji na ten lek lub jeśli koszt leczenia sunitynibem będzie finansowany. Stosowanie sunitynibu powinno być nadzorowane przez specjalistów onkologów, doświadczonych w leczeniu ww. pacjentów.</p>
7	Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009 [10]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia guza podścieliska przewodu pokarmowego (<i>stromatumor of uncertain behavior of digestive system</i>) - GIST</p> <p>Sunitynib w dawce 50 mg/dzień w cyklu sześciotygodniowym (podawany przez 4 tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy) jest rekomendowany w leczeniu niemożliwego do usunięcia, z przerzutami lub nawrotowym GIST u pacjentów, u których stwierdzono: - wczesną progresję choroby w czasie 6 miesięcy od stosowania optymalnej dawki imatynibu; - progresję choroby po leczeniu imatynibem w dawce od 400-1600 mg/dzień przez odpowiedni czas; - nietolerancję na imatynib.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane w cyklu sześciotygodniowym do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji na lek. Pacjenci powinni być zachęceni do uczestnictwa w odpowiednich badaniach klinicznych.</p>
8	Wielka Brytania	European Respiratory Society (ERS LAM Task Force) 2009 [11]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia limfangioleiomiomatozy (tzw. LAM <i>lymphangioleiomyomatosis</i>)</p> <p>1) Sirolimus nie powinien być przepisywany rutynowo poza środowiskiem badań klinicznych w leczenie płucnej limfangioleiomiomatozy. Pacjentom z zdiagnozowaną chorobą LAM powinno się oferować udział w badaniach klinicznych zawsze, gdy jest to możliwe. 2) Stosowanie sirolimusu może być rozważone w przypadkach indywidualnych, u pacjentów u których stwierdza się nagle pogorszenie funkcji płuc. Jeśli stosuje się sirolimus, efekty terapii powinny być szczegółowo monitorowane w kierunku tolerancji leku i wpływu leku na funkcję płuc. Stosowanie sirolimusu powinno zostać natychmiast przerwane w przypadku gdy planowany jest przeszczep płuc.</p>
9	Belgia	Belgian Federal Health Care	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia guza podścieliska przewodu pokarmowego (<i>stromatumor of uncertain behavior of digestive system</i>) - GIST</p>

		<p>Knowledge Center (KCE) 2008 [12]</p> <p>Zalecane leczenie w przypadku zmian bez przerzutów:</p> <p>U pacjentów z potwierdzonymi histologicznie zmianami zalecane jest przeprowadzenie zabiegu resekcji chirurgicznej.</p> <p>U pacjentów z guzem żołądka o wielkości powyżej 5 cm, gdy zachodzi wysokie podejrzenie choroby GIST, bez widocznych zmian przerzutowych, zaleca się przeprowadzenie zabiegu resekcji chirurgicznej.</p> <p>U pacjentów z guzem żołądka o wielkości od 2 do 5 cm, gdy zachodzi wysokie podejrzenie choroby GIST, bez widocznych zmian przerzutowych, zaleca się prowadzenie ścisłej obserwacji chorego bądź przeprowadzenie zabiegu resekcji chirurgicznej.</p> <p>U pacjentów z guzem żołądka o wielkości do 2 cm, gdy zachodzi wysokie podejrzenie choroby GIST, bez widocznych zmian przerzutowych zaleca się prowadzenie ścisłej obserwacji chorego.</p> <p>Stosowanie imatynibu jako leczenia wspomagającego u osób z GIST bez przerzutów, jest obecnie badane.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których zabieg chirurgiczny nie może zostać przeprowadzony lub u których podejrzewa się przerzuty zaleca się zastosowanie imatynibu. W celu oceny skuteczności tego leczenia wskazane jest wykonanie kontrolnych badań PET oraz TK. U pacjentów opornych na leczenie imatynibem lub z nietolerancją na ten lek, zaleca się rozważenie sunitynibu jako leczenia drugiej linii.</p>
--	--	---

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu uzyskania informacji nt. rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych sirolimusu w wskazaniu D48.1, przeprowadzono wyszukiwania w dniach 15-16 stycznia 2014 r., na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium;
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianej substancji czynnej w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach*	Negatywna	
	USA	NCCN, 2013		sirolimus	POZ z ogr.	Sirolimus wykazuje aktywność w monoterapii w PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i nawracającym naczyniakomięśniakołuszczaaku oraz w skojarzeniu z imatynibem w struniaku.
	Europa	ESMO, 2013		mTOR	POZ z ogr.	Dopuszcza się stosowanie inhibitorów mTOR w PEC-oma, często związanych ze stwardnieniem guzowatym.
	Polska	PTOK, 2013		mTOR	POZ z ogr.	Dopuszcza się stosowanie inhibitorów mTOR w PEC-oma oraz limfangioleiomiomatozie.
		CMKP, 2011		mTOR	POZ z ogr.	Rozważane jest stosowanie inhibitorów mTOR w mięsakach typu PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i mięsakach mięśni poprzecznie prążkowanych.
	Wielka Brytania	NICE, 2009-2010		imatynib	NEG.	Dot. guza podścieliska przewodu pokarmowego Nie uwzględnia stosowania sirolimusu
				sunitynib imatynib	NEG.	
		ERS, 2009		sirolimus	POZ z ogr.	Sirolimus nie powinien być przepisywany rutynowo poza środowiskiem badań klinicznych, jego stosowanie może być rozpatrywane indywidualnie.
	Belgia	KCE, 2008		sunitynib imatynib	NEG	Dot. guza podścieliska przewodu pokarmowego Nie uwzględnia stosowania sirolimusu
Rekomendacje refundacyjne	Nie odnaleziono właściwych informacji.					

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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 pozarejestacyjnych: 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 tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie aktualnej ceny produktów leczniczych zawierających substancję sirolimus, finansowanych ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych.

Tabela 9. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną sirolimus wg Obwieszczenia MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ.U. MZ z 2014 r., poz. 42),

http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Sirolimusum	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	59099 90893 645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	937,18	984,04	1020,77	1018,3	ryczałt	5,67
Sirolimusum	Rapamune, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	59099 90985 210	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	461,47	484,54	509,15	509,15	ryczałt	3,2

UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB - cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF- wysokość limitu finansowania, PO - poziom odpłatności, WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W przypadku wskazania będącego przedmiotem oceny w niniejszym raporcie sirolimus jest obecnie finansowany wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi w ramach korespondencji z NFZ (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0055/W/O5519/TC z dnia 26 lutego 2014 r.), 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.

Tabela 10. Liczba pacjentów, liczba wniosków i zgód na terapię sirolimusem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D48.1 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ za lata 2010 – III kw. 2013

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2013					
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód	Wartość zgód	Wyliczana wartość 1 jednostki substancji czynnej ze zgód
Sirolimusum - MG	D48.1	2	2	2	135	2431,26	18,01

Źródło: korespondencja z NFZ, pismo znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0055/W/O5519/TC

Komentarz analityków AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość zgód” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Zgodnie z wyjaśnieniami NFZ, struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazywane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku i w związku z tym średnia cena za jednostkę substancji czynnej w chemioterapii niestandardowej podana w powyższej tabeli jest wielkością wyliczaną.

Zwraca uwagę dość sporadyczny charakter kierowania wniosków do NFZ o sfinansowanie sirolimusu w rozpatrywanym wskazaniu.

5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacją uzyskaną z NFZ (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0055/W/O5519/TC z dnia 26 lutego 2014 r.), w latach 2010 – III kw. 2013 w rozpoznaniu D48.1 sfinansowano leczenie substancjami czynnymi wskazanymi w tabeli poniżej.

Tabela 11. Całkowita kwota refundacji, ilość substancji czynnej oraz liczba pacjentów w podziale na poszczególne substancje czynne stosowane w rozpoznaniu głównym D48.1 rozliczane w ramach zakresów chemioterapii w latach 2010 – III kw. 2013

Rok	Nazwa produktu jednostkowego	Liczba unikalnych nr Pesel	Liczba substancji czynnej	Wartość refundacji	Średnia cena za 1 jednostkę miary
1	2	3	4	5	6=5/4
2011	CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	1	315	161,6	0,51
2011	DEXRAZOXANI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	480	501,12	1,04
2011	DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	32	31,64	0,99
2011	FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	1	12	65,36	5,45
2011	LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO	1	99,58	424,45	4,26

	(PARENTERAL) – 1 MG				
2011	ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	1	24	9,12	0,38
2012	CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	984,6	679,44	0,69
2012	ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	650,844	126,48	0,19
2012	ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	1	152	21,33	0,14
2013	ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	1	4	1,0827	0,27
2013	VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	0,62	16,4883	26,59

Źródło: korespondencja z NFZ, pismo znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0055/W/05519/TC

Dane dotyczące interwencji refundowanych w Polsce w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu wg ICD-10: D48.1 i ich cen zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. zamieszczono w formie tabelarycznej na końcu raportu (**patrz rozdz. 9** – załączniki, Substancje refundowane w ramach kategorii C (chemioterapia) we wnioskowanych wskazaniach).

5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W celu przeprowadzenia weryfikacji zasadności finansowania ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej w ocenianym wskazaniu, dnia 30 stycznia 2014 r. Agencja pismem znak: AOTM-OT-431-4(9)/AZa/2014 zwróciła się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. z prośbą o przekazanie informacji dotyczących aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ocenianego leku we wskazaniu: D48.1 w innych krajach [kraj, wysokość refundacji (%), typ finansowania]. Na dzień składania niniejszego raportu firma Pfizer Polska Sp. z o.o. nie udzieliła odpowiedzi na wskazane pismo.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych i pierwotnych dotyczących oceny efektywności klinicznej zastosowania substancji czynnej sirolimusum w omawianym wskazaniu pozarejestacyjnym, przeszukano następujące bazy z datą odcięcia do 7 lutego 2014 r:

- Medline/Pubmed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9),
- The Cochrane Library/ Wiley Online Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9),
- Ovid/Embase (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: chorzy na nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: Tkanka łączna i inne tkanki miękkie

Interwencja: sirolimus

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Dodatkowe ograniczenia: do przeglądu kwalifikowano wyłącznie opracowania dostępne w języku polskim lub angielskim

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, jest realizacja przedmiotowej oceny przez wyłącznie jedną osobę (AnK). Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań wtórnych

W wyniku opisanej powyżej strategii nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub metaanaliz dotyczących zastosowań sirolimusu w ocenianym wskazaniu.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku opisanej powyżej strategii odnaleziono 7 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy, w tym 4 badania były opisami przypadku, 1 badanie było serią przypadków, 1 badanie było badaniem obserwacyjnym, a 1 odnalezione badanie było badaniem klinicznym II fazy. Poza badaniem klinicznym II fazy odnalezione badania nie są badaniami o dobrej jakości. Odnalezione badania pierwotne odnoszą się głównie do leczenia choroby PEC-oma oraz LAM. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących leczenia GIST.

Wnioski z przeprowadzonej analizy:

Dot. PEC-oma

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.

Dot. LAM

Obecnie, jedyną zalecaną metodą leczenia tej choroby jest przeszczep płuc. Na podstawie przeprowadzonych 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.

Dot. AML

Stosowanie sirolimusu okazało się jak dotychczas nieskuteczne w leczeniu naczyńniakomięśniakotłuszczaka.

McCornack 2011 [13]

W odnalezionym badaniu klinicznym II fazy zastosowano leczenie sirolimusem u 89 pacjentów z zdiagnozowaną chorobą limfangioleiomiomatozy (LAM – lymphangioleiomatosis), z umiarkowanym zajęciem płuc. Było to badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, porównujące skuteczność sirolimusu z placebo. Dawka sirolimusu wynosiła od 5-15 ng/ml (z wyjątkiem 4 pacjentów, u których zastosowana dawki niższe od dawek terapeutycznych w celu kontroli zdarzeń niepożądanych). Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy.

Podstawowym punktem końcowym badania była różnica pomiędzy grupami w wartości osiągniętej nasilonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁). Podczas okresu leczenia nachylenie FEV₁ wynosiło od 12±2 ml na miesiąc w grupie placebo (43 pacjentów) oraz 1±2 ml na miesiąc w grupie leczonej sirolimusem (46 pacjentów; p<0,001). Absolutna różnica w FEV₁ wyniosła 153 ml (11%). W porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych sirolimusem, w 12 miesiącu obserwacji, stwierdzono poprawę stanu klinicznego pod względem natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-D), jakości życia oraz funkcjonalnej wydolności organizmu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie przerw podczas 6-minutowego spaceru, a także w badaniu zdolności dyfuzji gazu w płucach (DL_{CO}).

Po odstawieniu sirolimusu stwierdzono ponowne pogorszenie się funkcji płuc, równoległe do grupy placebo. Zdarzenie niepożądane wystąpiły częściej w grupie stosującej sirolimus. Ciężkość tych zdarzeń była natomiast podobna w obu grupach.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdza się, u pacjentów z zdiagnozowaną chorobą LAM – lymphangioleiomatosis, 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.

Tabela 12. Efekt sirolimusu i wybrane punkty końcowe drugorzędowe podczas leczenia na podstawie badania McCornack 2011

Zmienna	Wartość w 12 miesiącu		Zmiana od wartości wyjściowej			Zmiana w ciągu miesiąca		
	Placebo (n=34)	Sirolimus (n=41)	Placebo (n=34)	Sirolimus (n=41)	P value	Placebo (n=43)	Sirolimus (n=46)	P value
Funkcje płuc								
FEV ₁ (ml)	1272±414	1383±394	-134±182	19±124	<0.001	-12±2	1±2	<0.001
FVC (ml)	2843±668	2780±735	-129±233	97±260	0.001	-11±3	8±3	<0.001
Całkowita pojemność płuc (ml)	5464±1217	4944±982	-7±650	94±504	0.65	-2±7	8±7	0.34
Pojemność zalegająca (ml)	2502±969	2112±617	-16 ±514	38±538	0.61	-3±7	4±7	0,46
Czynnościowa pojemność zalegająca (ml)	3260±968	2912±660	-123±521	53±335	0.43	-11±6	6±6	0,049
DL _{CO} (ml/mmHg/min)	9.61±4.06	9.62±3.92	-0.62±2.89	-0.06±1.50	0.38	-0.06±0.03	-0.01±0.02	0,17
6 min spacer (m)	418±107	431±104	26±51	24±59	0,99	1.47±0.87	1.65±0.81	0,88
Jakość życia (punktacja wg EuroQOL)*	65.60±18.47	73.71±18.03	-2.34±15.77	6.10±16.96	0,02	-0.21±0.20	0.39±0.19	0,03
Całkowita ocena funkcjonalnej wydolności organizmu	2.33±0.47	2.35±0.49	-0.05±0.24	0.10±0.38	0,08	-0.009±0.004	0.005±0.004	0,03
VEGF-D (pg/ml)	2444±3862	862±540	-14.81±1113	-1032±1301	0.001	-2.42±17.23	-88.01±16.6	0.001

*Skala analogowo-wizualna, samodzielnie raportowana, punktacja od 0-100; 0 oznacza najgorszą funkcjonalność organizmu

Neurohr 2011 [14]

Odnaleziono badanie kohortowe przeprowadzone na 10 pacjentach (wyłącznie kobiety) z zdiagnozowaną chorobą limfangioleiomiomatozy (LAM). Średnia wieku pacjentek wyniosła 42,4 ± 11,9. Do badania włączono pacjentów, u których stwierdzono postać płucną LAM, związaną z TSC (n=2) lub tzw. sporadyczne LAM (n=8), którzy dotychczas leczeni byli terapią hormonalną przy użyciu progesteronu. Pacjentom podano doustnie sirolimus w dawce od 5-10 ng/ml. Początkowo poziom sirolimusu był mierzony dwa razy w tygodniu, a następnie co tydzień. Terapia hormonalna została odstawiona. Wyjściowo każdej pacjentce wykonano serię testów płucnych, m.in. spirometrię, badanie zdolności dyfuzji gazu w płucach (DL_{CO}), gazometrię, a także próbę spaceru 6 minutowego.

Średnia utrata FEV₁ wyniosła -2.30 ± 0.52 ml/dzień przed terapią, natomiast w trakcie terapii stwierdzono istotną średnią poprawę FEV₁, która wyniosła 1.19 ± 0.26 ml/dzień (p = 0.001). Średni wyjściowy poziom FEV₁ and FVC wyniósł kolejno 1.12 ± 0.15 l (36.1 ± 4.5%) oraz 2.47 ± 0.25 l (69.2 ± 6.5%pred).

W trzecim oraz szóstym miesiącu obserwacji został wykazany istotny wzrost FEV₁ i FVC (3 miesiąc ΔFEV₁: 220 ± 82 ml, p = 0.024; 6 miesiąc ΔFEV₁: 345 ± 58 ml, p = 0.001); (3 miesiąc ΔFVC: 360 ± 141 ml, p = 0.031; 6 miesiąc ΔFVC: 488 ± 138 ml, p = 0.006).

Terapia sirolimusem została przerwana u 3 pacjentek z powodu poważnej nawracającej infekcji dolnych dróg oddechowych lub zapalenia płuc. Nie stwierdzono zgonów ani odmy opłucnowej.

Przeprowadzone badania sugeruje, że sirolimus może być rozważany jako opcja terapeutyczna w szybko pogarszających się przypadkach 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.

Tabela 13. Efekt sirolimusu i wybrane punkty końcowe podczas leczenia wg badania *Neurohr 2011*

Numer pacjenta	Badanie zdolności dyfuzji gazu w płucach – DLCO [%]					Ciśnienie parcjalne tlenu – pO ₂ [mmHg]					Próba spaceru 6 minutowego – 6 MWD [min]		
	Baseline	3 miesiące	Wartość p	6 miesięcy	Wartość p	Baseline	3 miesiące	Wartość p	6 miesięcy	Wartość p	Baseline	6 miesięcy	Wartość p
1	46			51		68	67		68		700	730	
2	38	37		38		61	67		69		500	530	
3	37			40		62	67		69				
4	26	33		39		55	56		62		420	510	
5	15	12		18		52	41		48				
6	23	25		24		69	67		70		510	535	
7	12	15		19		55	50		56		300	370	
8	22			30		59			63				
9	34	36		36		60	62		56		525		
10	27	32		32		57	64		68			540	
Średnia ± SD	28.0 ± 3.4	27.1 ± 3.8	0.15	32.7 ± 3.3	0.004	59.8 ± 1.7	60.1 ± 3.1	0.91	62.9 ± 2.3	0.88	486 ± 65	535 ± 57	0.02

Pat# - numer pacjenta; DL_{CO} - badanie zdolności dyfuzji gazu w płucach; pO₂ - ciśnienie parcjalne tlenu; 6 MWD - próba spaceru 6 minutowego; baseline - w dniu włączenia do badania; months - miesiąc; p - wartość p (p value); mean - średnia

Wagner 2010 [15]

Leczenie niestandardowe (off-label) sirolimusem zaproponowano trzem pacjentom z zaawansowanym nowotworem złośliwym PEC-oma. Pacjenci podpisali zgodę na wykorzystanie archiwalnych dokumentów dotyczących dotychczasowego leczenia. Dawka leku została określona i dostosowana do pacjenta przez lekarza prowadzącego (zakres od 1 mg co drugi dzień do 8 mg dziennie). Stan choroby oceniano za pomocą TK na początku badania oraz w odstępach zalecanych przez lekarza. Guzy poddawane były ocenie immunohistochemicznej.

Seria przypadków:

Pacjent 1:

Mężczyzna 65 lat, po resekcji 20 cm nowotworu zaotrzewnowego PEC-oma w 2005 roku. Dwa lata później zaobserwowano wieloogniskowe nawroty w przestrzeni pozaotrzewnowej, wszystkie miejsca zajęte nowotworem zostały usunięte. Dodatkowo miejsca choroby odnotowano w badaniach kontrolnych po 3 miesiącach. Pacjent brał udział w badaniu I fazy inhibitora MET, w czasie którego odnotowano szybki postęp choroby. W roku 2008 rozpoczął leczenie sirolimusem w dawce 8 mg na dzień, i osiągnął stężenie w surowicy 36 ng/mL.

Znaczące zmniejszenie wielkości guza zanotowano w seryjnych badaniach kontrolnych TK, a w przeciągu roku zaobserwowano prawie całkowity zanik guza.

W momencie opracowywania publikacji prawie całkowita odpowiedź na leczenie utrzymywała się nadal przez okres ponad 16 miesięcy.

Pacjent 2:

Mężczyzna 70 lat, po radykalnym wycięciu nerki, celem usunięcia 9 cm patologicznej masy nerkowej, którą początkowo interpretowano jako słabo zróżnicowany rak jasnokomórkowy (2001 rok). Po pięciu latach odnotowano nawrót choroby i wykonano kolejną resekcję. Po kolejnym roku obserwowano ponowny nawrót choroby. Pacjent był leczony sunitynibem, leczenie przerwano po sześciu tygodniach ze względu na rozwój choroby. W 2008 r. przeklasyfikowano chorobę pacjenta na nowotwór PEComa. Leczenie sirolimusem rozpoczęto od dawki 4 mg na dzień. Ze względu na działania uboczne dawka została zredukowana do 1 mg na dzień.

Badania wtórne wykazały zmniejszenie guza o 40%, które trwało przez 10 miesięcy aż do progresji choroby, która nastąpiła pomimo stężenia sirolimusu w surowicy w wysokości 9,4 ng/mL. Następnie pacjenta poddano kolejnej resekcji chirurgicznej, po której żyje on z chorobą.

Pacjent 3

Kobieta, 61 lat, która zgłosiła się z powodu krwawienia z macicy (2007 rok). W wyniku całkowitej histerektomii brzusznej usunięto 9 cm guza PEC-oma o cechach złośliwych wynikających ze zmian szyjki macicy. Wykonane badania wykazały przerzuty płucne. Leczenie sirolimusem rozpoczęto dawką 4 mg na dzień. Po 6 miesiącach leczenia odnotowano zmniejszenie rozmiarów większości guzów płucnych. Powtórna ocena stanu zdrowia po kolejnych 3 miesiącach wykazała postęp choroby. Pomimo zwiększenia dawki leku do 8 mg na dzień, powtórna ocena pacjentki wykazała rozwój choroby. Dalsze leczenie sirolimusem odbywało się w dawce 2 mg na dzień w skojarzeniu z klarytromycyną w dawce 500 mg na dzień. Kolejne badanie TK wykazało stabilizację. Po kolejnym postępie choroby stwierdzonym po miesiącu zmieniono leczenie na sirolimusu w dawce 4 mg na dzień w skojarzeniu z sorafenibem w dawce 200 mg dwa razy na dzień. U pacjentki zaobserwowano złagodzenie objawów, ale po 2 miesiącach w trakcie kolejnych badań kontrolnych nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, pacjentka zmarła.

Wyniki: W wyniku przeprowadzonego leczenia zaobserwowano istotną odpowiedź kliniczną u 2 chorych (a radiologiczne cechy odpowiedzi u wszystkich chorych), w tym u jednego pacjenta odnotowano prawie całkowitą odpowiedź trwającą ponad 16 miesięcy. Potwierdzono utratę ekspresji białka TSC2 i wyjściowo cechy aktywacji szlaku mTOR.

Higa 2009 [16]

Odnaleziony opis przypadku dotyczył leczenia naczyniakomięśniakotłuszczaka AML przy użyciu sirolimusu.

Opis przypadku:

Dwudziestosześcioletnia kobieta została hospitalizowana z diagnozą limfangioleiomiomatozy (LAM) w celu usunięcia wielkiego guza prawej nerki o nieznanym pochodzeniu. Badanie histopatologiczne guza potwierdziło naczyniakomięśniakotłuszczaka AML. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną wartość białka ostrej fazy oraz dehydrogenazy mleczanowej. Stwierdzono leukocytozę. W dniu przyjęcia wykonano również badanie rentgenowskie płuc, które wykazało prawostronną odemę opłucnową, która wymagała założenia drenażu. Pacjentka skarżyła się na ból w klatce piersiowej oraz uporczywy kaszel. Badanie tomografii komputerowej dodatkowo wykazało obecność cienkościennych torbieli. Po usunięciu drenażu u pacjentki wykonano resekcję guza nerki (wielkość 19x14 cm). Dziesięć miesięcy po wykonaniu zabiegu chirurgicznego pacjentka skarżyła się na umiarkowaną gorączkę oraz dyskomfort w okolicach jamy brzusznej. Badanie tomografii komputerowej wykazało ogromnego guza wątroby, który nie był widoczny na poprzednim badaniu TK. Guz usunięto chirurgicznie w dwóch etapach. Miesiąc po wykonanym zabiegu kolejna KT wykazała liczne zmiany nowotworowe w płucach, które nie były możliwe do usunięcia operacyjnego. Zastosowano leczenie sirolimusem w dawce 1 mg dziennie (wartość równa 0,75 mg/m² powierzchni ciała). Terapia była tolerowana. Miesiąc po wdrożeniu leczenia dawkę sirolimusu zwiększono do

2 mg dziennie (wartość równa 1,5 mg/m² powierzchni ciała). Lek nie wywołał żadnych zdarzeń niepożądanych, poza opryszczką, którą skutecznie wyleczono. Pomimo stosowania sirolimusu przez okres czterech miesięcy, nagły wzrost komórek nowotworowych w płucach nie został zahamowany. W związku z tym postanowiono zastosować inną metodę leczenia. Pacjentka wyraziła zgodę na leczenie gefitynibem. Pomimo zmiany w schemacie terapeutycznym, pacjentka zmarła 25 miesięcy od pierwszego zabiegu chirurgicznego z powodu niewydolności oddechowej powstałej na skutek licznych zmian metastatycznych w płucach. Sekcja zwłok potwierdziła diagnozę AML pochodzenia wątrobowego.

Nieskuteczność leczenia sirolimusem może być spowodowana inną genezą powstawania AML.

Chen 2009 [17]

Odnaleziony opis przypadku dotyczył leczenia płucnej odmiany limfangioleiomiomatozy przy użyciu sirolimusu, po wykonanym przeszczepie płuc. Obecnie, jedyną zalecaną metodą leczenia tej choroby jest przeszczep płuc.

Opis przypadku:

Dwudziestotrzyletnia kobieta z zdiagnozowaną chorobą LAM z zajęтым obszarem płuc, jamy brzusznej oraz miednicy w 2003 roku przeszła przeszczep płuc od żywego dawcy. Po przeszczepie zastosowano leczenie azatiopryną, takrolimusem, prednizonem. Rok po przeszczepie pacjentka zgłosiła się do szpitala z ostrym, lewostronnym bólem klatki piersiowej i kaszlem z odkrztuszaniem mleczowej wydzieliny. Badanie tomografii komputerowej wykazało wysięk w jamie opłucnej po prawej stronie oraz odmę opłucnową po stronie lewej, penetrującą do lewego płuca. Po hospitalizacji standardowej pacjentka została wypisana do domu. Sytuacja ta powtórzyła się dwukrotnie w okresie 4 miesięcy. Ponowne badanie tomografii komputerowej oraz biopsji płuc potwierdziło nawrót LAM. Zdecydowano o zastosowaniu terapii sirolimusem wraz z takrolimusem w następujących dawkach: 4-8 µg/mL oraz 5-8 µg/mL. Początkowo rapamycyna w dawce 1 mg była podawana raz dziennie, a następnie 1 mg co drugi dzień w celu utrzymania poziomu serum na odpowiednim poziomie przez okres 3 lat. Podczas terapii sirolimusem pacjentka zdecydowanie rzadziej zgłaszała dyskomfort odczuwany w klatce piersiowej. Ponowne badanie tomografii komputerowej nie wykazało cech zaostrej choroby, a funkcje czynnościowe płuc uległy nieznacznej poprawie po zastosowaniu sirolimusu. Bronchoskopia, jak i kolejne badania KT wykazały zanik dotychczasowy zwężeń. Obecnie pacjentka czuje się bardzo dobrze. Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sirolimusu.

Morton 2008 [18]

Odnaleziony opis przypadku dotyczył leczenia płucnej odmiany limfangioleiomiomatozy przy użyciu sirolimusu. Obecnie, jedyną zalecaną metodą leczenia tej choroby jest przeszczep płuc.

Opis przypadku:

Kobieta w wieku 34 lat, z zdiagnozowaną chorobą PLAM (pulmonary lymphangioleiomatosis – płucna limfangioleiomiomatoza) – została skierowana do szpitala w 2003 roku. PLAM rozpoznano u chorej po wykonaniu zabiegu cholecystektomii, opierając się na wyniku badania tomografii komputerowej wykonanego z powodu podejrzenia zachyłkowego zapalenia płuc. Pacjentka, od momentu postawienia diagnozy do wykonania przeszczepu, przeżyła gwałtowne pogorszenie stanu zdrowia wynikające z niedotlenienia, niewydolności oddechowej, postępującej duszności, znaczącego ograniczenia wydolności fizycznej z współtowarzyszącymi objawami desaturacji. Wynik badania na obecność cytomegalowirusa i Epstein-Barr był pozytywny. W historii pacjentki odnotowano palenie papierosów 5 lat wstecz. Obustronny przeszczep płuc wykonano u pacjentki po 5 miesiącach od wpisania na listę oczekujących. Poprawa stanu zdrowia po wykonaniu zabiegu była znakomita, pacjentka powróciła do pracy zawodowej po 3 miesiącach od zabiegu. Natężona objętość wydechu wyniosła 130%. U pacjentki kontynuowano leczenie immunosupresyjne przy użyciu cyklosporyny, azatiopryny, prednizonu. Czternaście miesięcy po wykonanym zabiegu obustronnego przeszczepu płuc (LTX), pacjentka zgłosiła się ponownie do szpitala z krwiopluciem o nieznanym przyczynie. Tomografia komputerowa klatki piersiowej nie wykazała nieprawidłowości w mięszu płuc i drogach oddechowych, ale stwierdzono widoczną heterogeniczną zaotrzewnową masę w lewej okolicy aorty, poniżej naczyń nerkowych. Badanie bronchoskopowe nie zidentyfikowało źródła krwawienia. Biopsja płuc wykazała natomiast cechy aktywnego zapalenia płuc, ale nie stwierdzono odrzucenia przeszczepu czy nawrotu choroby. Wykonano KT i USG jamy brzusznej. Masa zaotrzewnowa była położona ku przodowi od mięśnia lędźwiowego i przylegała do lewej nerki. Wielkość masy: 5,5x3x10 cm. Nie zidentyfikowano żadnych innych mas oraz zaburzeń czynności nerek. Masa była oddzielona od lewej nerki obszarami o małej gęstości, sugerując tym samym możliwość istnienia w niej dodatkowej torbieli lub komponentów tłuszczowych. Wykonana biopsja pozwoliła zidentyfikować masę jako angiomyolipomę (naczyniakomięśniakotłuszczak).

Zdecydowano się na leczenie przy użyciu rapamycyny (Rapamune, Wyeth, Australia) w dawce od 3-4 µg/litr. Obniżono jednocześnie dawkę stosowanej dotąd cyklosporyny oraz odstawiono azatioprynę. W trakcie zastosowanego leczenia oraz prowadzonej obserwacji pacjentka pozostawała w dobrym stanie fizycznym bez wcześniejszych objawów krwioplucia. Funkcja płuc została utrzymana, z wartością FEV₁ – pomiędzy 120% a 130%. Funkcja nerek była prawidłowa. U pacjentki nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rapamycyny. Pacjentka kontynuowała pracę zawodową w pełnym wymiarze godzinowym.

W 7 miesiącu obserwacji od wdrożenia leczenia rapamycyną stwierdzono niemal całkowitą remisję guza (wielkość masy: 1,8x0,7x1,8 cm).

Na podstawie tego przypadku stwierdza się, że leczenie rapamycyną już w niewielkich dawkach przyczynia się do znaczącej remisji zaotrzewnowego naczyniakomięśniakotłuszczaka występującego w przebiegu PLAM. W tym samym szpitalu jednocześnie prowadzono niezamierzoną próbę kontrolną, stosując leczenie immunosupresantami, które nie przyniosły oczekiwanego efektu. Z tego względu wnioskuje się, że jedynie rapamycyna mogła się przyczynić do tak znaczącej remisji guza. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych rapamycyny, wymagane jest przeprowadzenie dalszych badań u osób nie kwalifikujących się do przeszczepu płuc.

Taille 2007 [19]

Odnaleziony opis przypadku dotyczył leczenia płucnej odmiany limfangioleiomiomatozy przy użyciu sirolimusu. Obecnie, jedyną zalecaną metodą leczenia tej choroby jest przeszczep płuc.

Opis przypadku:

Czarna kobieta w wieku 34 lat, niepaląca, z diagnozą sporadycznej limfangioleiomiomatozy. Choroba przebiegła z obecnością rozproszonych, okrągłych, cienkościennych torbieli płucnych i obecnością chłonki w jamie opłucnowej (tzw. chylothorax) w prawym płucu. Dodatkowo stwierdzało się obecność limfangioleiomiomatozy w przestrzeni zaotrzewnowej, w miednicy oraz obecność dużych mięśniaków macicy. W chwili rozpoznania, badania czynnościowe wykazały zmniejszenie objętości płuc i niską zdolność rozpraszającą płuc dla tlenu węgla (DLCO). Gazometria krwi tętnicznej wykazała ciężką hipoksemię. Biopsja płuc nie została wykonana ze względu na nasilenie niewydolności oddechowej. Zastosowano leczenie **sirolimusem** w dawce 4 mg na dobę. Leczenie rozpoczęto w październiku 2005 roku. Leczenie było dobrze przez pacjentkę tolerowane, poza umiarkowanym wzrostem poziomu cholesterolu we krwi. Ogólny stan pacjentki uległ poprawie, z całkowitym przyrostem masy ciała – 8 kg. Wyniki badań gazometrii uległy poprawie (PO₂ wzrosło z 54 do 65 mmHg), pozwalając tym samym na odstawienie wspomagającej tlenoterapii po okresie 6 miesięcy. Próba wysiłkowa, oceniona za pomocą testu 6-minutowego spaceru, uległa również znacznej poprawie. Pacjentka mogła przejść odległość 105 metrów w momencie postawienia diagnozy oraz 450 w ósmym miesiącu obserwacji. FVC uległo poprawie z 1820 mL (51% przewidywanej wartości) do 2700 mL (75% przewidywanej wartości). FEV₁ zwiększyło się od 900 mL (32% przewidywanej wartości) do 1470 mL (47% przewidywanej wartości). DLCO nie uległo zmianie. W obrazie tomografii komputerowej klatki piersiowej, wysięk w prawej opłucnej był niewidoczny w 3 miesiącu od wdrożonego leczenia. Niemniej jednak, w 8 miesiącu obserwacji od wdrożonego leczenia, liczba oraz wielkość torbieli płucnych nie uległy zmianie. Na podstawie wykonanego rezonansu magnetycznego stwierdzono zanik wszystkich widocznych wcześniej mas w jamie brzusznej oraz miednicy.

Przypadek ten potwierdza hipotezę, że sirolimus wykazuje działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich i z tego względu może stanowić opcją terapeutyczną dla leczenia limfangioleiomiomatozy. Niemniej jednak, sirolimus wykazał większy wpływ na zmniejszenie się mas w jamie brzusznej niż na redukcję torbieli płucnych.

Tabela 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
1	McCornack 2011 [13]	N=89	Umiarkowana choroba płuc; średnia wartość FEV ₁ =47-49%, zdiagnozowana choroba LAM	Zablokowany przepływ powietrza, nieprawidłowa wymiana gazowa	Sirolimus	Placebo	Badanie II fazy	FEV1
2	Neurohr 2011 [14]	N=10	Potwierdzona diagnoza LAM, stosowanie antykoncepcji, 3 testy funkcji płuc	Wysięk w jamie opłucnej	Sirolimus	Brak	Badanie kohortowe	FEV ₁ , FVC
3	Wagner 2010 [15]	N=3	Brak	Brak	Sirolimus	Brak	Opis przypadku	Wielkość guza, remisja choroby
4	Chen 2009 [17]	N=1	Brak	Brak	Sirolimus	Brak	Opis przypadku	Objawy płucne (pneumotoraks, wysięk w jamie opłucnej), wydolność oddechowa
5	Higa 2009 [16]	N=1	Brak	Brak	Sirolimus	Brak	Opis przypadku	Wielkość guza, remisja choroby
6	Morton 2008 [18]	N=1	Brak	Brak	Rapamycin	Niezamierzona: cyklosporyna, azatiopryna, prednizolon	Opis przypadku	Wielkość guza, remisja choroby
7	Taille 2007 [19]	N=1	Brak	Brak	Sirolimus	Brak	Opis przypadku	Wielkość guza, remisja choroby

Tabela 15. Wyniki badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Punkty końcowe	Interwencja	Komparator	Wynik analizy
McCornack 2011 [13]	FEV ₁	Sirolimus	Placebo	11% poprawa w FEV ₁
Neurohr 2011 [14]	FEV ₁ , FVC	Sirolimus	-	Poprawa FEV ₁ i FVC 3 miesiąc ΔFEV ₁ : 220 ± 82 ml, p = 0.024; 6 miesiąc ΔFEV ₁ : 345 ± 58 ml, p = 0.001; 3 miesiąc ΔFVC: 360 ± 141 ml, p = 0.031; 6 miesiąc ΔFVC: 488 ± 138 ml, p = 0.006
Wagner 2010 [15]	Wielkość guza, remisja choroby	Sirolimus	-	1) Znaczące zmniejszenie wielkości guza w TK, remisja utrzymana przez 16 m 2) zmniejszenie guza o 40%, nawrót choroby po 10 m 3) początkowe złagodzenie objawów, zgon po 2 m
Chen 2009 [17]	Wydolność oddechowa	Sirolimus	-	Znaczna poprawa stanu pacjenta
Higa 2009 [16]	Wielkość guza, remisja choroby	Sirolimus	-	Brak efektów
Morton 2008 [18]	Wielkość guza, remisja choroby	Rapamycin	-	W 7 miesiącu obserwacji od wdrożenia leczenia rapamycyną stwierdzono niemal całkowitą remisję guza (wielkość masy: 1,8x0,7x1,8 cm).
Taille 2007 [19]	Wydolność oddechowa	Sirolimus	-	Pacjentka mogła przejść odległość 105 metrów w momencie postawienia diagnozy oraz 450 w ósmym miesiącu obserwacji. FVC uległo poprawie z 1820 mL (51% przewidywanej wartości) do 2700 mL (75% przewidywanej wartości). FEV ₁ zwiększyło się od 900 mL (32% przewidywanej wartości) do 1470 mL (47% przewidywanej wartości). DLCO nie uległo zmianie

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Informacje dotyczące bezpieczeństwa sirolimusu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego⁵:

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Rapamune (sirolimusu)

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u > 10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, 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).

⁵ http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf, dostęp z dnia 16.01.2014r.

U dorosłych działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to zakażenie układu moczowego, trombocytopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunka, zaparcia, nudności, trądzik, ból stawów, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, 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-mocznicowy, 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.

Zdarzenia niepożądane w badaniach klinicznych

McCormack 2011 [13]

Tabela 16. Charakterystyka zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas badania II fazy McCormack 2011

Zdarzenie niepożądane	Wszystkie zdarzenia niepożądane				Ciężkie zdarzenia niepożądane			
	Czas leczenia		Czas obserwacji		Czas leczenia		Czas obserwacji	
	placebo	sirolimus	placebo	sirolimus	placebo	sirolimus	placebo	sirolimus
Alergia lub epizod immunologiczny	13	11	1	1	-	-	-	-
Zaburzenia słuchu bądź objawy uszne	2	4	0	1	-	-	-	-
Zaburzenia układu krwiotwórczego	4	12	1	0	0	1	0	0
Arytmia	0	2	0	2				
Zaburzenia sercowe – ogólnie	12	15	3	2	0	5	0	0
Zgon nie związany ze zdarzeniem	0	0	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia dermatologiczne	41	106	8	11				
Zaburzenia endokrynologiczne	3	2	2	0	0	0	1	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	181	275	12	20	1	3	0	0
Krwawienie	14	17	3	1	0	0	1	0
Zaburzenia funkcji wątroby/trzustki	1	0	1	0	0	0	1	0
Zakażenia	74	78	20	24	3	2	1	0
Zaburzenia funkcji układu chłonnego	8	15	6	0	-	-	-	-
Zaburzenia metaboliczne	26	56	1	6	0	1	0	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	21	35	2	4	0	1	0	1
Zaburzenia neurologiczne	27	33	4	7	-	-	-	-
Zaburzenia widzenia	3	8	1	2	-	-	-	-
Ból	115	130	9	13	1	7	0	0
Zaburzenia układu oddechowego	121	97	17	32	13	2	0	0
Zaburzenia układu moczowo-płciowego	8	11	0	2	-	-	-	-
Zaburzenia seksualne/	8	5	0	0	-	-	-	-

reprodukcyjne								
Zaburzenia naczyniowe	1	1	0	0	0	1	0	0
Łączna liczba zdarzeń niepożądanych	718	959	99	135				
Łączna liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych					18	23	5	1
Na pewno nie związane z badanym lekiem					1	11	2	1
Prawdopodobnie nie związane z badanym lekiem					8	7	0	0
Prawdopodobnie związane z badanym lekiem					5	3	3	0
Najprawdopodobniej związane z badanym lekiem					4	2	0	0

Neurohr 2011 [14]

Terapia sirolimusem została przerwana u 3 pacjentek z powodu poważnej infekcji dolnych dróg oddechowych lub zapalenia płuc. Nie stwierdzono zgonów ani odmy opłucnowej.

Wagner 2010 [15]**Bezpieczeństwo:**

- Pacjent 1

W trakcie leczenia sirolimusem u pacjenta wystąpiło łagodne zmęczenie.

- Pacjent 2

W trakcie leczenia sirolimusem zgłoszono zdarzenia niepożądane takie jak biegunka oraz zmęczenie, które spowodowały zredukowanie przyjmowanej dziennej dawki leku z 4 mg do 1 mg. Redukcja dawki leku poprawiła profil bezpieczeństwa i dodatkowo zmniejszyła ból w okolicy lędźwiowej.

- Pacjent 3

Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych.

Higa 2009 [16]

W trakcie leczenia sirolimusem u pacjentki wystąpiła opryszczka.

Taille 2007 [19]

W trakcie leczenia sirolimusem u pacjentki stwierdzono podwyższony poziom cholesterolu.

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sirolimusu, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- Food and Drug Administration (FDA);
- European Medicines Agency (EMA);
- La Revue Prescrire (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

Odnaleziono komunikat bezpieczeństwa FDA⁶:

FDA powiadamia pracowników służby zdrowia o danych z badań klinicznych, które wskazują na wzrost śmiertelności u stabilnych pacjentów po przeszczepieniu wątroby po przejściu z leczenia inhibitorami kalcyneuryny (CNI) na schemat leczenia immunosupresyjnego z sirolimusem (Rapamune).

Badanie zostało przeprowadzone przez producenta sirolimusa, firmę Wyeth.

Sirolimus jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u pacjentów w wieku 13 lat lub starszych, po przeszczepieniu nerki. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub płuc nie zostały jeszcze ustalone przez FDA.

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności sirolimusu w rozpatrywanym wskazaniu w porównaniu z aktywnym komparatorem) odstąpiono od wykonania analizy.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy. Sirolimus nie jest rutynowo stosowany u chorych z rozpoznaniem D48.1; w okresie 2010 - III kw. 2013 r., zgodnie z danymi NFZ, przedmiotową technologię zastosowano tylko u 2. pacjentów i brak jest informacji na temat przyczyn klinicznych dla których zdecydowano o takim doborze leku.

Ponadto, w publikacjach epidemiologicznych nie należy spodziewać się danych dla rozpoznań typu: **Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień**, ponieważ badania epidemiologiczne mogą dotyczyć tylko dobrze zdefiniowanych rozpoznań.

6

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165015.htm>

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad niniejszym raportem analityk AOTM wystąpił z prośbą o stanowisko do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedzi od dwóch z nich.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – [REDAKTOWANE]

- „Sirolimus powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanym nowotworów z grupy PEC-oma. Wyniki badań klinicznych i serii chorych wskazują na istotną aktywność inhibitorów mTOR w tej grupie nowotworów.”
- „Sirolimus jest najtańszym lekiem wśród inhibitorów mTOR. (...) Biorąc więc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych PEC-oma i fakt, że sirolimus jest lekiem wysokiej skuteczności w PEC-oma proponuje finansowanie tego leczenia w grupie chorych na nieresekcyjne i przerzutowe PEC-oma (poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radioterapii; z udowodnioną progresją choroby; po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog) – leczenie sirolimusem przyjmowanym w progresji choroby.”

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr. hab. n. med. M. Krzakowskiego:

- „Sirolimus nie powinien być finansowany z publicznych środków w ramach gwarantowanych świadczeń u chorych na nowotwory o nieznanym lub niepewnym charakterze (w tym – tkanek miękkich), ponieważ nie ma naukowych uzasadnień dla wspomnianego wykorzystania leku (leczenie o charakterze eksperymentalnym).”

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

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 odnaną 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 epitelioidnych 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 znacząco wzrosły.

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 eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], „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 epitelioidnych 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 natomiast 7 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Poza jednym badaniem klinicznym II fazy odnalezione badania nie były badaniami o dobrej jakości (opisy 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 przyczyniać 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).

Bezpieczeństwo stosowania

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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

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 epiteloidalnych 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.

Status i warunki finansowania w Polsce

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 pozarejestacyjnych: Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne 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.

8. Piśmiennictwo

Lp.	Autor, publikacja	
1	Szadowska 2013	Szadowska A., Sowa P., Potemski P. Rodz 46. Nowotwory tkanek miękkich, Anna Szadowska, Piotr Sowa, Piotr Potemski; w Onkologia, Podręcznik dla lekarzy i studentów, pod red. Radzisława Kordka. Gdańsk 2013
2	CMKP 2013	Rutkowski P., Krzemieniecki K. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
3	Krzakowski 2006	Onkologia kliniczna pod redakcją Maciej Krzakowski, Tom 2. Pod patronatem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Warszawa 2006
4	Podlewski 2010	Podlewski K.J., Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. Wydanie XX, tom I. Medical Tribune Polska 2010; str. 86, 501.
5	PTOK 2013	Meder J. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2013
6	ESMO 2013	Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Sarcoma Network Working Group, European Society for Medical Oncology, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012
7	NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines). Soft tissue sarcoma. 2013.
8	NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Aug. 45 p. (Technology appraisal guidance; no. 196)
9	NICE 2009	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Younus J, Verma S, Franek J, Coakley N, Sarcoma Disease Site Group. Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour (GIST) in imatinib mesylate resistant patients. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2009 Jun 9. 19 p. (Evidence-based series; no. 11-8)
10	NICE 2009	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2009 Sep. 28 p. (Technology appraisal guidance; no. 179).
11	ERS 2009	European Respiratory Society (ERS LAM Task Force) Johnson S.R. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J 2010; 36:14-26.
12	KCE 2010	Belgian Federal Health Care Knowledge Center (KCE) 2008. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker KCE reports 75A.
13	McCornack 2011	McCornack F. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2011; 364(17):1595-1606.
14	Neurorh 2011	Neurorh C. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? Respiratory Research 2011; 12:66
15	Wagner 2010	Andrew J. Wagner, Izabela Malinowska-Kolodziej, Jeffrey A. Morgan, "Clinical Activity of mTOR Inhibition With Sirolimus in Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors: Targeting the Pathogenic Activation of mTORC1 in Tumors"; Journal of Clinical Oncology; VOLUME 28 _ NUMBER 5 _ FEBRUARY 10 2010
16	Higa 2009	Higa F. Malignant epithelioid angiomyolipomę in the kidney and liver of a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: lack of response to sirolimus. Inter Med 2009; 48: 1821-1825.
17	Chen 2009	Chen F. Sirolimus treatment for recurrent lymphangioleiomyomatosis after lung transplantation. Ann Thorac Surg 2009; 87:6-7.
18	Morton 2008	Morton J.M. Regression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM)-associated retroperitoneal angiomyolipoma post-lung transplantation with rapamycin treatment. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2008; 27(4):462-465.
19	Taille 2007	Taille C. Sirolimus treatment for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Annals of Internal Medicine 2007; 146(9):687-688.

9. Załączniki

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych dla sirolimusu w rozpoznaniu D48.1.

PubMed (Medline) – data dostępu: 06.02.2014 r.

Lp.	Strategia	Wynik
#39	Search (((((((((((Rapamycin[Title/Abstract] OR I-2190A[Title/Abstract] OR I-2190A[Title/Abstract] OR I2190A[Title/Abstract] OR AY 22-989[Title/Abstract] OR AY 22-989[Title/Abstract] OR AY 22989[Title/Abstract] OR Rapamune[Title/Abstract])) OR sirolimus[Title/Abstract] OR sirolimus[MeSH Terms])) AND (((((((((((Pulmonary lymphangiomyomatosis[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of elbow[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of hip[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of knee[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of temporomandibular joint[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of wrist[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, elbow[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, hip[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, knee[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, tmj[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, wrist[Title/Abstract])) OR (((((((((((Gastrointestinal stromal tumor[Title/Abstract] OR Giant cell tumor of tendon sheath[Title/Abstract] OR Hemangiopericytoma[Title/Abstract] OR Histiocytoma of soft tissue, fibrous, atypical[Title/Abstract] OR Lipoma of soft tissue, atypical[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis of connective tissue[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis, connective tissue[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis, pulmonary[Title/Abstract])) OR (((((((((((Atypical fibrous histiocytoma of soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical histiocytoma, fibrous soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical lipoma of soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical lipoma, soft tissue[Title/Abstract] OR Cancer uncert behavior gastrointestinal sft tissue[Title/Abstract] OR Desmoid tumor[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma of lower limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma of upper limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, arm[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, leg[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, lower limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, upper limb[Title/Abstract])) OR ((neoplasm[Title/Abstract] AND ((connective tissue[Title/Abstract] OR soft tissue)))	39
#38	Search (((((((((((Rapamycin[Title/Abstract] OR I-2190A[Title/Abstract] OR I-2190A[Title/Abstract] OR I2190A[Title/Abstract] OR AY 22-989[Title/Abstract] OR AY 22-989[Title/Abstract] OR AY 22989[Title/Abstract] OR Rapamune[Title/Abstract])) OR sirolimus[Title/Abstract] OR sirolimus[MeSH Terms]	21446
#37	Search (((((((((((Rapamycin[Title/Abstract] OR I-2190A[Title/Abstract] OR I-2190A[Title/Abstract] OR I2190A[Title/Abstract] OR AY 22-989[Title/Abstract] OR AY 22-989[Title/Abstract] OR AY 22989[Title/Abstract] OR Rapamune[Title/Abstract]	13748
#36	Search sirolimus[Title/Abstract]	5383
#35	Search sirolimus[MeSH Terms]	12234
#32	Search (((((((((((Pulmonary lymphangiomyomatosis[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of elbow[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of hip[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of knee[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of temporomandibular joint[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of wrist[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, elbow[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, hip[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, knee[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, tmj[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, wrist[Title/Abstract])) OR (((((((((((Gastrointestinal stromal tumor[Title/Abstract] OR Giant cell tumor of tendon sheath[Title/Abstract] OR Hemangiopericytoma[Title/Abstract] OR Histiocytoma of soft tissue, fibrous, atypical[Title/Abstract] OR Lipoma of soft tissue, atypical[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis of connective tissue[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis, connective tissue[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis, pulmonary[Title/Abstract])) OR (((((((((((Atypical fibrous histiocytoma of soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical histiocytoma, fibrous soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical lipoma of soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical lipoma, soft tissue[Title/Abstract] OR Cancer uncert behavior gastrointestinal sft tissue[Title/Abstract] OR Desmoid tumor[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma of lower limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma of upper limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, arm[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, leg[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, lower limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, upper limb[Title/Abstract])) OR ((neoplasm[Title/Abstract] AND	7975

	((connective tissue[Title/Abstract] OR soft tissue))	
#31	Search (((((((((Pulmonary lymphangiomyomatosis[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of elbow[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of hip[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of knee[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of temporomandibular joint[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis of wrist[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, elbow[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, hip[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, knee[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, tmj[Title/Abstract] OR Synovial chondromatosis, wrist[Title/Abstract]	<u>294</u>
#30	Search (((((((((((((((Neoplasm of uncertain behavior hand, soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior nerve of hand[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of hand nerve[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissue of hand[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues of gastrointestinal tract[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues of pelvis[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior pelvis, soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, desmoid tumor[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, gastrointestinal soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, hand nerve[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue of hand[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue of pelvis[Title/Abstract] OR Neoplasm unspecif nature gastrointestinal stroma[Title/Abstract] Schema: all	<u>0</u>
#29	Search (((((((((((((((Neoplasm of uncertain behavior hand, soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior nerve of hand[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of hand nerve[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissue of hand[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues of gastrointestinal tract[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues of pelvis[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior pelvis, soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, desmoid tumor[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, gastrointestinal soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, hand nerve[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue of hand[Title/Abstract] OR Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue of pelvis[Title/Abstract] OR Neoplasm unspecif nature gastrointestinal stroma[Title/Abstract]	<u>0</u>
#28	Search (((((((((Gastrointestinal stromal tumor[Title/Abstract] OR Giant cell tumor of tendon sheath[Title/Abstract] OR Hemangiopericytoma[Title/Abstract] OR Histiocytoma of soft tissue, fibrous, atypical[Title/Abstract] OR Lipoma of soft tissue, atypical[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis of connective tissue[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis, connective tissue[Title/Abstract] OR Lymphangiomyomatosis, pulmonary[Title/Abstract]	<u>4667</u>
#27	Search (((((((((((Atypical fibrous histiocytoma of soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical histiocytoma, fibrous soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical lipoma of soft tissue[Title/Abstract] OR Atypical lipoma, soft tissue[Title/Abstract] OR Cancer uncert behavior gastrointestinal sft tissue[Title/Abstract] OR Desmoid tumor[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma of lower limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma of upper limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, arm[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, leg[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, lower limb[Title/Abstract] OR Desmoplastic fibroma, upper limb[Title/Abstract]	<u>807</u>
#26	Search Stromal tumors of uncertain behavior of digestive system[MeSH Terms] Schema: all	<u>0</u>
#25	Search Stromal tumors of uncertain behavior of digestive system[MeSH Terms]	<u>0</u>
#24	Search Stromal tumors of uncertain behavior of digestive system[Title/Abstract] Schema: all	<u>0</u>
#23	Search Stromal tumors of uncertain behavior of digestive system[Title/Abstract]	<u>0</u>
#22	Search Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of eyelid[MeSH Terms] Schema: all	<u>0</u>
#21	Search Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of eyelid[MeSH Terms]	<u>0</u>

#19	Search Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of eyelid[Title/Abstract]	0
#20	Search Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of eyelid[Title/Abstract] Schema: all	0
#18	Search Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of ear[MeSH Terms] Schema: all	0
#17	Search Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of ear[MeSH Terms]	0
#16	Search Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of ear[Title/Abstract] Schema: all	0
#15	Search Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of ear[Title/Abstract]	0
#14	Search uncertainbehavior[Title/Abstract] Schema: all	0
#13	Search uncertainbehavior[Title/Abstract]	0
#12	Search (neoplasm[Title/Abstract] AND ((connective tissue[Title/Abstract] OR soft tissue))	2315
#11	Search neoplasm[Title/Abstract]	38337
#10	Search (connective tissue[Title/Abstract] OR soft tissue	145344
#9	Search neoplasm of uncertain behavior[Title/Abstract]	1
#8	Search (Neoplasm of uncertain behavior of connective and other soft tissue[Title/Abstract]) Schema:all	0
#7	Search (Neoplasm of uncertain behavior of connective and other soft tissue[Title/Abstract])	0
#6	Search (Neoplasm of uncertain behavior of connective and other soft tissue[MeSH Terms]) Schema:all	0
#5	Search (Neoplasm of uncertain behavior of connective and other soft tissue[MeSH Terms])	0

Cochrane Database Review – data dostępu: 06.02.2014 r.

Lp.	Strategia	Wynik
1	"sirolimus":ti,ab,kw (Word variations have been selected)	1597
2	"rapamycin" :ti,ab,kw (Word variations have been selected)	406
3	"Rapamune" :ti,ab,kw (Word variations have been selected)	50
4	I-2190A:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
5	I 2190A:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
6	I2190A:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
7	AY 22 989:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
8	AY 22-989:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
9	AY 22989:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
10	MeSh descriptor: [Sirolimus] explode all tress	1017
11	Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
12	Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of ear:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
13	Stromal tumors of uncertain behavior of digestive system:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
14	Atypical fibrous of soft tissue:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
15	Atypical lipoma of soft tissue:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0
16	Cancer uncert behavior gastrointestinal sft tissue:ti,ab,kw (Word variations have been selected)	0

Embase/Ovid – data dostępu: 07.02.2014 r.

Lp.	Strategia	Wyniki
1	exp rapamycin/	34639
2	sirolimus.ti,ab,kw.	9281
3	ay 22989.ti,ab,kw.	2
4	ay22989.ti,ab,kw.	0
5	"cypher (drug)".ti,ab,kw.	13
6	perceiva.ti,ab,kw.	0
7	rapamune.ti,ab,kw.	170
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	35152
9	("Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of ear" or "Neoplasm of uncertain behavior of connective tissue of eyelid" or "Stromal tumors of uncertain behavior of digestive system" or "Atypical fibrous histiocytoma of soft tissue" or "Atypical histiocytoma, fibrous soft tissue" or "Atypical lipoma of soft tissue" or "Atypical lipoma, soft tissue" or "Cancer uncert behavior gastrointestinal sft tissue" or "Desmoid tumor" or "Desmoplastic fibroma of lower limb" or "Desmoplastic fibroma of upper limb" or "Desmoplastic fibroma, arm" or "Desmoplastic fibroma, leg" or "Desmoplastic fibroma, lower limb" or "Desmoplastic fibroma, upper limb" or "Gastrointestinal stromal tumor" or "Giant cell tumor of tendon sheath" or "Hemangiopericytoma" or "Histiocytoma of soft tissue, fibrous, atypical" or "Lipoma of soft tissue, atypical" or "Lymphangiomyomatosis" or "Lymphangiomyomatosis of connective tissue" or "Lymphangiomyomatosis, connective tissue" or "Lymphangiomyomatosis, pulmonary" or "Neoplasm of uncertain behavior hand, soft tissue" or "Neoplasm of uncertain behavior nerve of hand" or "Neoplasm of uncertain behavior of hand nerve" or "Neoplasm of uncertain behavior of soft tissue" or "Neoplasm of uncertain behavior of soft tissue of hand" or "Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues" or "Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues of gastrointestinal tract" or "Neoplasm of uncertain behavior of soft tissues of pelvis" or "Neoplasm of uncertain behavior pelvis, soft tissue" or "Neoplasm of uncertain behavior, desmoid tumor" or "Neoplasm of uncertain behavior, gastrointestinal soft tissue" or "Neoplasm of uncertain behavior, hand nerve" or "Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue" or "Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue of hand" or "Neoplasm of uncertain behavior, soft tissue of pelvis" or "Neoplasm unspecif nature gastrointestinal stroma" or "Nodular tenosynovitis" or "Pulmonary lymphangioliomyomatosis" or "Synovial chondromatosis of elbow" or "Synovial chondromatosis of hip" or "Synovial chondromatosis of knee" or "Synovial chondromatosis of temporomandibular joint" or "Synovial chondromatosis of wrist" or "Synovial chondromatosis, elbow" or "Synovial chondromatosis, hip" or "Synovial chondromatosis, knee" or "Synovial chondromatosis, tmj" or "Synovial chondromatosis, wrist").ti,ab,kw.	7092
10	(Neoplasm of uncertain behavior of connective and other soft tissue).ti,ab,kw.	0
11	8 and 9	47

Wykres QUOROM dla wyszukiwania przeprowadzonego w bazach informacji medycznej PubMed, Embase, Cochrane Library dla analizy klinicznej sirolimusum we wskazaniu D 48.1

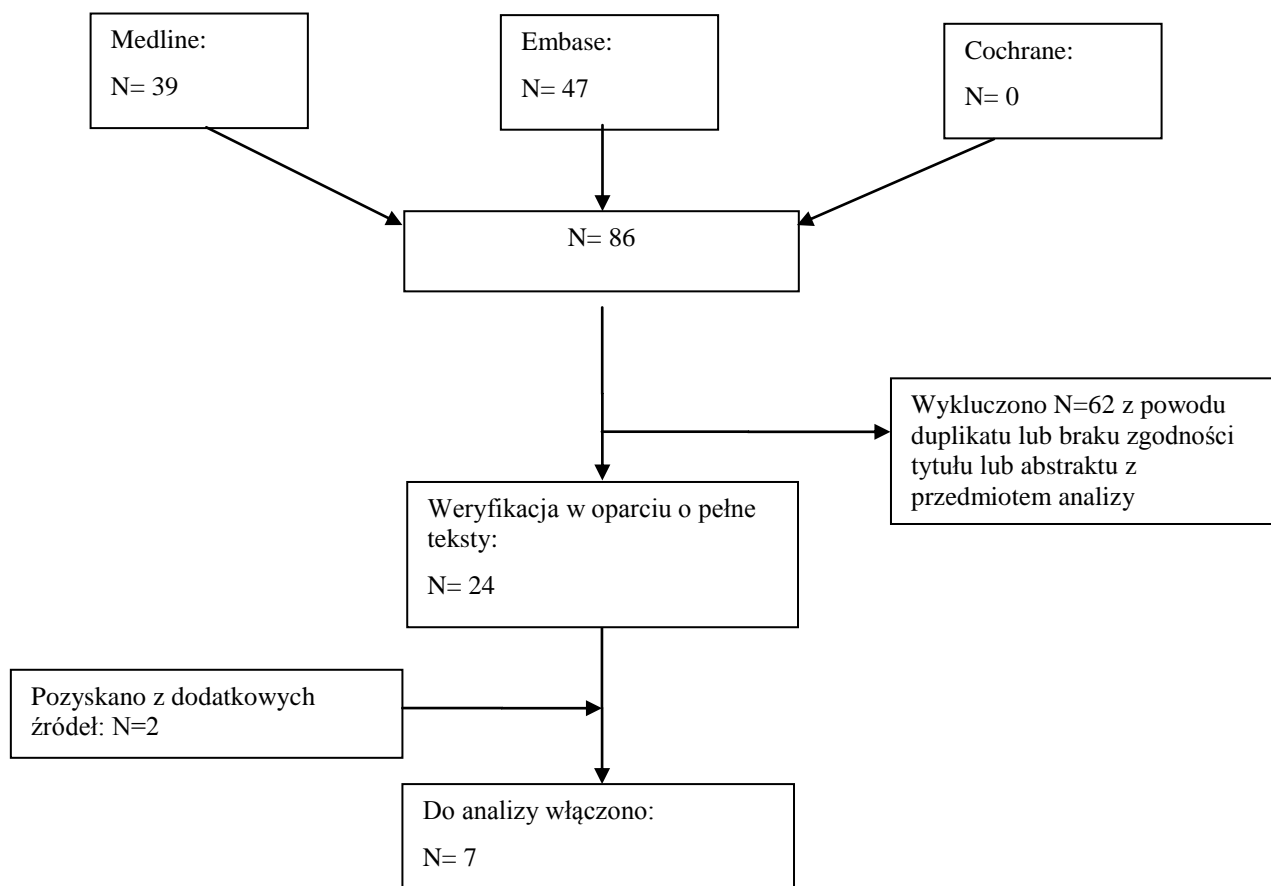


Tabela 17. Przyczyny wykluczenia zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania publikacji naukowych

Lp.	Autor, tytuł publikacji	Powód wykluczenia
1	S-LAM (Sporadic Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis): Supporting the theory of pelvic origin. Ashry H.A., Abuzaid A., Birch N. Chest. Conference: CHEST 2013 Chicago, IL United States. Conference Start: 20131026 Conference End: 20131031. Conference Publication: (var.pagings). 144 (4 MEETING ABSTRACT) , 2013. Date of Publication: October 2013	Informacje dostępne jako abstrakt konferencyjny
2	Targeted Approaches toward Understanding and Treating Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis (LAM). Hammes S.R., Krymskaya V.P. Hormones and Cancer. 4 (2) (pp 70-77), 2013. Date of Publication: 2013.	Artykuł nie spełnia wymogów przeglądu wtórnego – brak określonej metodologii
3	Recent advances and novel agents for gastrointestinal stromal tumor (GIST). Lamba G., Ambrale S., Lee B., Gupta R., Rafiyath S.M., Liu D. Journal of Hematology and Oncology. 5 , 2012. Article Number: 21. Date of Publication: 2012.	Artykuł nie spełnia wymogów przeglądu wtórnego – brak określonej metodologii
4	Treatment option(s) for pulmonary lymphangioleiomyomatosis: Progress and current challenges. Krymskaya V.P.	Artykuł nie spełnia wymogów przeglądu wtórnego – brak określonej metodologii

	American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 46 (5) (pp 563-565), 2012. Date of Publication: May 2012.	
5	Combination therapy for gastrointestinal stromal tumors: Evidence from recent clinical trials. Ray-Coquard I., Cassier P., Galy I.L., Heudel P., Tassy L., Chelghoum M., Burghas A., Meeus P., Blay J.Y. Clinical Investigation. 1 (6) (pp 825-836), 2011. Date of Publication: June 2011.	Nie otrzymano odpowiedzi na wysłane zapytanie do autora
6	Response to sirolimus in combination to tirosine kinase inhibitors (TKI) in three cases of PDGFRA-D842V metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). Piovesan C., Fumagalli E., Coco P., Palassini E., Dileo P., Morosi C., Gronchi A., Casali P. Journal of Clinical Oncology. Conference: 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Orlando, FL United States. Conference Start: 20090529 Conference End: 20090602. Conference Publication: (var.pagings). 27 (15 SUPPL. 1) (pp 10565), 2009. Date of Publication: 20 May 2009.	Informacje dostępne jako abstrakt konferencyjny
7	Patterns of care and outcomes in patients with intracranial hemangiopericytomas: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. Dankwah-Quansah M.A., Gutin P., Bilsky M., Huse J., Rosenblum M., Abrey L.E., DeAngelis L., Omuro A. Journal of Clinical Oncology. Conference: 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Orlando, FL United States. Conference Start: 20090529 Conference End: 20090602. Conference Publication: (var.pagings). 27 (15 SUPPL. 1) (pp e13011), 2009. Date of Publication: 20 May 2009.	Informacje dostępne jako abstrakt konferencyjny
8	Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): Progress and current challenges. Goncharova E.A., Krymskaya V.P. Journal of Cellular Biochemistry. 103 (2) (pp 369-382), 2008. Date of Publication: 01 Feb 2008.	Artykuł nie spełnia wymogów przeglądu wtórnego – brak określonej metodologii
9	Advances in gastrointestinal stromal tumor therapy. Rossi S., Dei Tos A.P. Advances in Anatomic Pathology. 14 (4) (pp 302), 2007. Date of Publication: July 2007.	Artykuł nie spełnia wymogów przeglądu wtórnego – brak określonej metodologii
10	Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: A prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. The Lancet Respiratory Medicine 2013; 1(6): 445-452	Brak bezpośredniego związku z omawianym wskazaniem/substancją
11	Roles of mTOR and p-mTOR in gastrointestinal stromal tumors. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(10):5925-8.	Brak bezpośredniego związku z omawianym wskazaniem/substancją
12	Topical rapamycin (sirolimus) for facial angiofibromas. Indian Dermatol Online J. 2013 Jan;4(1):54-7. doi: 10.4103/2229-5178.105488.	Opis farmakokinetyczny leku
13	Targeted approaches toward understanding and treating pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). Horm Cancer. 2013 Apr;4(2):70-7. doi: 10.1007/s12672-012-0128-4. Epub 2012 Nov	Artykuł nie spełnia wymogów przeglądu wtórnego – brak określonej metodologii

14	Treatment of pulmonary and retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis with rapamycin: a case presentation and literature review. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012 Sep;37(9):963-7.	Język chiński
15	Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: report of one case. Rev Med Chil. 2009 Nov;137(11):1474-7. doi: /S0034-98872009001100010. Epub 2010 Jan 13	Język hiszpański
16	Gastrointestinal stromal tumor. World J Surg Oncol. 2009 Aug 1;7:61. doi: 10.1186/1477-7819-7-61.	Brak bezpośredniego związku z omawianym wskazaniem/substancją
17	Medical treatment of gastrointestinal stromal tumors: state of the art and future perspectives. Rev Recent Clin Trials. 2006 Jan;1(1):35-42.	Artykuł nie spełnia wymogów przeglądu wtórnego – brak określonej metodologii
18	Smooth muscle-like cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Proc Am Thorac Soc. 2008 Jan 1;5(1):119-26.	Artykuł nie spełnia wymogów przeglądu wtórnego – brak określonej metodologii
19	Ninety-five cases of intestinal transplantation at the University of Miami. J Gastrointest Surg. 2002 Mar-Apr;6(2):233-9.	Brak wniosków dot. leczenia sirolimusem

Tabela 18. Substancje refundowane w ramach kategorii C (chemioterapia) w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Cisplatinum									
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C.11.	bezpłatne	0
Doxorubicinum									
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C.20.	bezpłatne	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum									
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Ifosfamidum									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatne	0
Vincristini sulfas									
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	C.61.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf (05.03.2014 r.)