



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sirolimus**  
**we wskazaniu: cytopenie w przebiegu**  
**autoimmunizacyjnego zespołu**  
**limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie**  
**steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach**  
**niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w**  
**wysokich dawkach**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
finansowania leków zawierających daną substancję  
czynną we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.4321.54.2019

Data ukończenia: 14 października 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>5</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	6
<b>4. Źródła.....</b>	<b>7</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>8</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	8
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	8

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.47.2016 [Zal 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 340/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku [Zal 2] w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne:

- Sirolimusum we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów.
- europejskie i/lub międzynarodowe: *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC)*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *New Zealand Guidelines Group (NZGC)*, *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Leczenie cytopenii w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną sirolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych będących przedmiotem niniejszego raportu (tj. cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.10.2019 r. w bazach medycznych *Medline (via PubMed)*, *EMBASE (via Ovid)* oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 20.10.2016 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.434.47.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

- **Populacja:** chorzy z ALPS (+cytopenie), oporność/nietolerancja steroidoterapii
- **Interwencja:** sirolimus
- **Komparator:** nie ograniczono
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono
- **Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, serie przypadków, opisy przypadków; wyłączano doniesienia konferencyjne lub abstrakty.
- **Inne:** publikacje opublikowane po dacie 20.10.2016 roku; publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wtórnych dowodów naukowych oraz badań RCT. Odnaleziono natomiast 2 badania opisowe spełniające kryteria włączenia.

##### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

###### **Bevacqua 2019:**

Celem badania było opisanie doświadczeń związanych ze stosowaniem syrolimusu i ewerolimusu w rzadkich chorobach pediatrycznych jako off-label (autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS), wieloośrodkowa choroba Castlemana (mCD), aktywowany zespół kinazy delta PI3K (APDS), zespół immunodysregulacji, poliendokrynopatii, enteropatii sprzężony z chromosomem X (IPEX), dla których inhibitory mTOR zostały zgłoszone jako opcja terapeutyczna, choć bez jednoznacznej zgody organów regulacyjnych, oraz ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w przepisane dawki. Leczenie rapalogami poza wskazaniami przepisano u 16 dzieci (11 chłopców, 5 dziewczynek, mediana wieku wyniosła 9,5 lat, zakres wieku: 1-16 lat). Siedmioro z nich miało zaburzenia immunologiczne: cztery osoby z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym (ALPS), jedna z wieloośrodkową chorobą Castlemana (mCD), jedna aktywowanym zespołem kinazy delta PI3K (APDS) i jedna z zespołem immunodysregulacji, poliendokrynopatii, enteropatii sprzężony z chromosomem X (IPEX). Średnia wielkość podawanej dawki wynosiła 1 mg/m<sup>2</sup> dla syrolimusa i 7 mg/m<sup>2</sup> dla ewerolimusu. W ramach podawania rapalogów doszło do poprawy klinicznej u 14 pacjentów. Autorzy stwierdzają, że stosowanie niskich dawek inhibitorów mTOR może prowadzić do poprawy klinicznej pacjentów jednocześnie zachowując dobry profil bezpieczeństwa.

**Cayrol 2017:**

Opis 2 przypadków dzieci leczonych na cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) przy zastosowaniu syrolimusu. Pacjenci, u których stwierdzono oporność na steroidy, byli leczeni syrolimusem w dawce 2,5 mg/m<sup>2</sup>, a następnie w dawce podtrzymującej 3,5 mg/m<sup>2</sup>, z dostosowaniem do poziomów syrolimusu w surowicy (docelowy poziom terapeutyczny > 4ng/ml). W obu przypadkach obserwowano szybką odpowiedź w ciągu <1 miesiąca, z całkowitym ustąpieniem cytopenii. Nie odnotowano działań niepożądanych.

Pacjent 1 był obserwowany przez 6 lat. Utrzymywały się u niego jedynie zmiany w postaci kilku nieznacznie powiększonych węzłów chłonnych szyjnych. Po 2 latach leczenia dawkę syrolimusa stopniowo odstawiano, aż do ustania, z kolejnym nawrotem. Sirolimus został ponownie włączony, a markery surowicy ponownie były kontrolowane. Pacjent 2 był obserwowany przez 36 miesięcy. Wszystkie cytopenie zniknęły, z normalizacją liczby komórek DNT i poziomów witaminy B12. Autorzy stwierdzili, że syrolimus jest skutecznym i bezpiecznym lekiem do kontrolowania dzieci z cytopenią związaną z ALPS.

**3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa****Bevacqua 2019:**

Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Leczenie przerwano w dwóch przypadkach z powodu braku skuteczności i złej tolerancji w jednym przypadku oraz wystąpienia bakteryjnego zapalenia płuc w drugim przypadku.

Szczegółowe zapisy dotyczące bezpieczeństwa innych produktów leczniczych zawierających syrolimus, refundowanych w Polsce – patrz ich Charakterystyki Produktów Leczniczych.

## 4. Źródła

Badania opisowe	
Bevacqua 2019	Bevacqua, M., Baldo, F., Pastore, S., Valencic, E., Tommasini, A., Maestro, A., ... & Barbi, E. (2019). Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature. <i>Pediatric Drugs</i> , 1-9.
Cayrol 2017	Cayrol, J., & Garrido Colino, C. (2017). Use of sirolimus (rapamycin) for treatment of cytopenias and lymphoproliferation linked to autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Two case reports. <i>Journal of pediatric hematology/oncology</i> , 39(4), e187-e190.
Pozostałe publikacje	
ChPL Rapamune	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune, 1 mg tabletki drażowane (13.03.2011)
ChPL Rapamune	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune, N 1 mg/ml roztwór doustny (13.03.2011)

## 5. Załączniki

**Zal 1.** Raport nr OT.434.47.2016: Sirolimus we wskazaniu: Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach

**Zal 2.** Opinia nr 340/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku [Zal 2] w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną: Sirolimusum we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus</b>							
<b>Sirolimusum</b>							
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	461,47	484,54	509,15	ryczałt	3,20
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	05909990893645	937,18	984,04	1018,30	ryczałt	5,67

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 10.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Sirolimus"[Mesh]	19208
#2	sirolimus	21520
#3	#1 OR #2	21520
#4	"Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Mesh]	191
#5	autoimmune lymphoproliferative syndrome	991
#6	ALPS	3874
#7	#4 OR #5 OR #6	3874
#8	#3 AND #7 Filters: Publication date from 2016/10/20 to 2019/10/10	9

Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 10.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	*rapamycin/	12883
#2	sirolimus.ti,ab,kw.	14124
#3	#1 or #2	20027
#4	autoimmune lymphoproliferative syndrome/	729
#5	autoimmune lymphoproliferative syndrome.ti,ab,kw.	703
#6	alps.ti,ab,kw.	3044
#7	#4 or #5 or #6	3464
#8	#3 and #7 limit 8 to yr="2017 - 2019"	23



**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 10.10.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2119
#2	sirolimus	3489
#3	#1 or #2	3709
#4	MeSH descriptor: [Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome] explode all trees	1
#5	Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome	29
#6	ALPS	110
#7	#4 or #5 or #6	128
#8	#3 and #7 with Publication Year from 2016 to 2019, in Trials	0