



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Syrolimus

we wskazaniu:

cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego – odporne 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

Raport nr: WS.4221.5.2022

Aneks do raportu nr OT.4321.54.2019

Data ukończenia: 07.09.2022

1 Spis treści

1	Spis treści	2
2	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW.....	3
3	PRZEDMIOT I HISTORIA ZLECENIA	4
4	REKOMENDACJE KLINICZNE.....	5
5	WSKAZANIE DOWODÓW NAUKOWYCH NA RZECZ OCENY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA.....	6
5.1	WYSZUKIWANIE DOWODÓW NAUKOWYCH.....	6
5.2	OPIS BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	6
5.3	WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I BEZPIECZEŃSTWA	6
5.4	KOMUNIKATY BEZPIECZEŃSTWA: URPL, EMA, FDA.....	8
6	ŹRÓDŁA.....	9
7	ZAŁĄCZNIKI	10
7.1	WYKAZ LEKÓW ZAWIERAJĄCYCH OCENIANĄ SUBSTANCJĘ CZYNNĄ FINANSOWANYCH ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W RAMACH OCENIANEGO WSKAZANIA.....	10
7.2	STRATEGIA WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI	11

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALPS	autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ang. <i>autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyce Produktu Leczniczego
DNT	podwójnie negatywne komórki T (ang. <i>double-negative T cell</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FAS	antygen powierzchniowy, jeden z receptorów z nadrodziny TNF (ang. <i>FS-7-associated surface antigen</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HD-Dex	wysokodawkowany deksametazon (ang. <i>high-dose dexamethasone</i>)
IVIG	dożylna immunoglobulina (ang. <i>intravenous immunoglobulines</i>)
PO	poziom odpłatności
PRKCD	kinaza białkowa C-delta (ang. <i>Protein Kinase C Delta</i>)
RCT	badania kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
Treg	Limfocyty T regulatorowe
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

3 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 2022 r., poz.463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu:

- nr OT.434.47.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 340/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne syrolimus we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.
- nr OT.4321.54.2019, stanowiącego aneks do raportu nr OT.434.47.2016, na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 345/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnej syrolimus we wskazaniu pozarejestracyjnym: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

Źródło: OT.434.47.2016, OT.4321.54.2019, ORP 340/2016, ORP 345/2019

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

Zarejestrowane wskazanie

Syrolimus jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres 2 do 3 miesięcy.

Syrolimus można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

Syrolimus jest wskazany do stosowania w leczeniu sporadycznej limfangioleiomiomatozy z umiarkowaną chorobą płuc lub pogarszającą się czynnością płuc.

Źródło: ChPL Rapamune (syrolimus)

4 REKOMENDACJE KLINICZNE

W dniu 22.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie Agencji z nr OT.4321.54.2019 z 14 października 2019 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PASL, Polish Association for the Study of the Liver).
- 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 (NZGG), The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Agency for Health Research and Quality (AHRQ), Guidelines International Network (GIN), Trip medical database (<https://www.tripdatabase.com/>), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCF).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych.

5 WSKAZANIE DOWODÓW NAUKOWYCH NA RZECZ OCENY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

5.1 WYSZUKIWANIE DOWODÓW NAUKOWYCH

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2019 roku (raport nr OT.4321.54.2019) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających syrolimus w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego – oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono 22 sierpnia 2022 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.54.2019.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 7.2. *Strategia wyszukiwania publikacji.*

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	chorzy z ALPS (+cytopenie), oporność/nietolerancja steroidoterapii	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	syrolimus	Nie zdefiniowano
Komparator (C)	nie ograniczono	
Efekty zdrowotne (O)	punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż w kryterium włączenia
Rodzaj badań (S)	- 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 (jeśli nie odnaleziono badań pierwotnych o wyższym poziomie wiarygodności)	Przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne.
Inne ograniczenia	Prace opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.54.2019, publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.	Nie zdefiniowano

5.2 OPIS BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu zawierającego syrolimus we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego – oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach nie odnaleziono wtórnych dowodów naukowych oraz badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT).

Odnaleziono 2 opisy przypadków spełniający kryteria włączenia: Gu 2021, Gu 2022.

5.3 WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I BEZPIECZEŃSTWA

Gu 2021

Opis przypadku przedstawia pacjenta z ALPS typu III ze znaczną proliferacją (w szczególności niedojrzałych) komórek B zdiagnozowaną w wieku 10 lat, 4 lata po wystąpieniu pierwszych objawów. Zaobserwowano homozygotyczną odmianę genu PRKCD (c.36T>G, p.Y12X), która ujawniła się jako oporna na leczenie cytopenia, splenomegalia i polaryzacja osi DNT/limfocytów T regulatorowych (Treg). U pacjenta utrzymywała się limfocytoza

komórek T ze zmniejszoną proporcją limfocytów T pomocniczych (CD3⁺ CD4⁺), zwłaszcza Treg (limfocyty T CD3⁺ 4⁺ 25⁺ Foxp3⁺).

Pancytopenia była oporna na leczenie pierwszego rzutu małopłytkowości immunologicznej steroidami (HD-Dex, 0,6 mg/(kg-dobę) przez 4 dni co 4 tygodnie) oraz immunoglobulinami (800 mg/kg).

Po wprowadzeniu syrolimusu w dawce 1,5 mg/m² (rzeczywisty zakres stężeń we krwi: 4,27–10,3 ng/ml) do terapii glikokortykosteroidami, w ciągu 3 miesięcy nastąpił wzrost liczby płytek krwi i hemoglobiny oraz powrót śledzony do normalnych rozmiarów.

Po leczeniu syrolimusem zaobserwowano zmniejszenie wskaźnika DNT oraz wzrost poziomu limfocytów Treg. Odstawienie syrolimusu spowodowało nawrót objawów klinicznych i zaburzenie równowagi osi DNT/Treg.

Tabela 2. Podstawowe wyniki immunologiczne pacjenta

	Initial (2017.7)	Post-sirolimus (2018.3)	Stop-sirolimus (2019.1)	Normal ranges
CD3 ⁺ T cells (% of lymphocytes)	81.9	63.37	78.74	50.0–84.0
CD4 ⁺ T cells (% of T cells)	38	47.15	45.34	30.0–67.0
CD8 ⁺ T cells (% of T cells)	60.8	39.32	54.18	23.0–50.0
CD19 ⁺ (% of lymphocytes)	9	18.5	16.6	9.19–19.48
CD16 ⁺ 56 ⁺ (% of lymphocytes)	3.9	9.8	6.8	10.01–26.98
CD3 ⁺ 4 ⁺ 25 ⁺ Foxp3 ⁺ T cells (% of CD4 ⁺ T cells)	3	8.59	2.98	4.10–9.40
DNT (% of CD3 ⁺ T cells)	2.15	1.77	2.4	<2.5
DNT (% of lymphocytes)	1.64	1.12	1.97	<1.5

Gu 2022

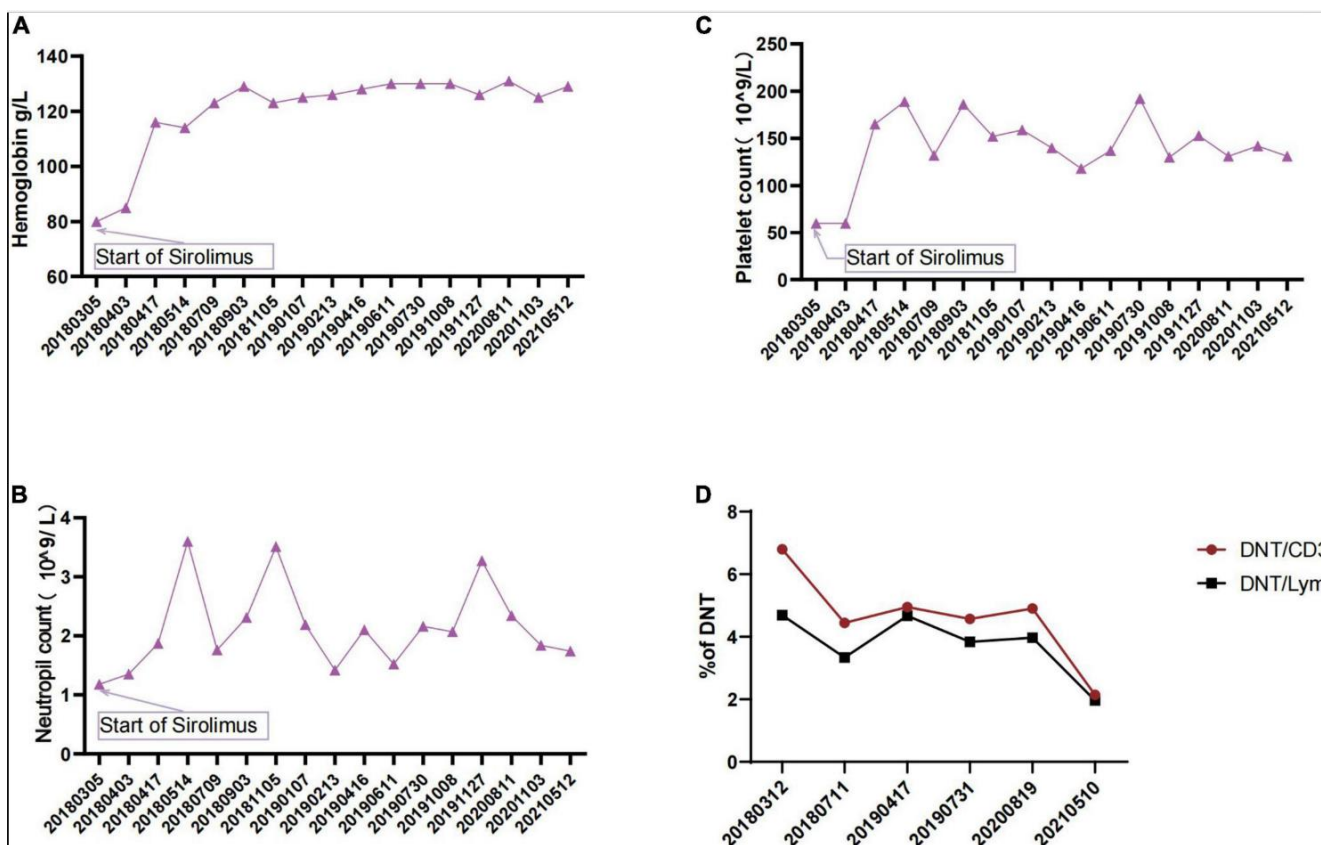
Celem badania było przedstawienie przypadku 2-letniego pacjenta z mutacją *de novo* genu FAS z silnym fenotypem ALPS-FAS. W genie FAS zidentyfikowano nową spontaniczną heterozygotyczną mutację zmiany sensu linii zarodkowej (c.857G > A, p.G286E) w eksonie 9, powodującą wymianę aminokwasów i różnicę w tworzeniu wiązań wodorowych. Początkowo pacjent wykazywał niewyjaśnioną splenomegalię i powiększenie węzłów chłonnych wraz z wieloliniową cytopenią autoimmunologiczną.

Pacjent nie reagował na leczenie steroidami, IVIG, transfuzje płytek krwi i rekombinowane ludzkie płytkowe czynniki wzrostu.

Leczenie syrolimusem (1,5 mg/m², stężenie we krwi 4,74–11,05 ng/l) rozpoczęto z prawdopodobnym rozpoznaniem ALPS. Podstawę do diagnozy ALPS dawały historia medyczna, objawy kliniczne (przewlekła (>6 miesięcy), niezłośliwa, niezakaźna limfadenopatia i splenomegalia) oraz wyniki badań laboratoryjnych (podwyższone DNT ≥ 2,5% limfocytów CD3⁺). W trakcie leczenia potwierdzono ostateczną diagnozę ALPS-FAS (spełnienie wymaganych kryteriów klinicznych dla ALPS plus mutacja FAS linii zarodkowej).

Nastąpił szybki wzrost poziomu płytek krwi i hemoglobiny, śledziona zmniejszyła się z 7,5 do 1,3 cm, ponadto wskaźnik DNT stale spadał. Po 4 tygodniach leczenia rapamycyną, DNT/CD3⁺ i DNT/limfocyty zmniejszyły się odpowiednio z 6,8 do 4,44% i 4,69 do 3,34%. Poziom limfocytów T regulatorowych (Treg) wzrósł do prawidłowego poziomu z 2,5 do 4,12%.

Syrolimus skutecznie poprawił objawy kliniczne u pacjenta z wyraźnym zmniejszeniem wskaźnika DNT.



Rys. 1. (A) Zmiany stężenia hemoglobiny pacjenta podczas terapii syrolimusem. (B) Zmiany liczby neutrofilii u pacjenta podczas terapii syrolimusem. (C) Zmiany liczby płytek krwi pacjenta podczas terapii syrolimusem. (D) Zmiany w DNTs podczas terapii syrolimusem.

5.4 KOMUNIKATY BEZPIECZEŃSTWA: URPL, EMA, FDA

W dniu 23.08.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania syrolimusu. Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

6 ŹRÓDŁA

Badania opisowe

Gu 2021 Gu H., Chen Z., Ma J., Wang J., Zhang R., Wu R. and Wang T. (2021), Sirolimus is effective in autoimmune lymphoproliferative syndrome-type III: A pedigree case report with homozygous variation PRKCD, International Journal of Immunopathology and Pharmacology, Volume 35: 1–5.

Gu 2022 Gu H., Chen Z., Ma J., Fu L., Zhang R., Wang T. and Wu R. (2022), Case report: Effectiveness of sirolimus in a de novo FAS mutation leading to autoimmune lymphoproliferative syndrome-FAS and elevated DNT/Treg ratio., Front. Pediatr, 1-7.

Pozostałe publikacje

ChPL Rapamune Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (syrolimus), 1 mg tabletki drażowane (data dostępu: 22.08.2022 r.)

ChPL Rapamune Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (syrolimus), 1 mg/ml roztwór doustny (data dostępu: 22.08.2022 r.)

ORP 340/2016 Opinia Rady Przejrzystości nr 340/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

ORP 345/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 345/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnej sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

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.

OT.4321.54.2019 Sirolimus we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

7 ZAŁĄCZNIKI

7.1 WYKAZ LEKÓW ZAWIERAJĄCYCH OCENIANĄ SUBSTANCJĘ CZYNNĄ FINANSOWANYCH ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W RAMACH OCENIANEGO WSKAZANIA

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus								
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	456,40	479,22	503,70	503,70	ryczałt	3,20
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml	05909990893645	912,82	958,46	994,92	994,92	ryczałt	3,20

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

7.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (przeszukanie aktualizacyjne od 10.10.2019 r. do 22.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sirolimus[Mesh]	22 358
#2	sirolimus[Title/Abstract]	8 717
#3	Rapamycin[Title/Abstract]	34 343
#4	Rapamune[Title/Abstract]	127
#5	((sirolimus[Mesh]) OR (sirolimus[Title/Abstract])) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract])	48 432
#6	Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]	254
#7	"Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract]	550
#8	ALPS[Title/Abstract]	3 673
#9	((Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]) OR ("Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract])) OR (ALPS[Title/Abstract])	3 904
#10	((Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]) OR ("Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract])) OR (ALPS[Title/Abstract]) AND (((sirolimus[Mesh]) OR (sirolimus[Title/Abstract])) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract]))	43
#11	((Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]) OR ("Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract])) OR (ALPS[Title/Abstract]) AND (((sirolimus[Mesh]) OR (sirolimus[Title/Abstract])) OR (Rapamycin[Title/Abstract]) OR (Rapamune[Title/Abstract])) Filters: English, Polish, from 2019/10/10 - 3000/12/12	9

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (przeszukanie aktualizacyjne od 10.10.2019 r. do 22.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp sirolimus/	2 021
#2	sirolimus.ab,kw,ti.	16 115
#3	Rapamycin.ab,kw,ti.	44 037
#4	Rapamune.ab,kw,ti.	248
#5	1 or 2 or 3 or 4	59062
#6	exp Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome/	1042
#7	"Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome".ab,kw,ti	871
#8	ALPS.ab,kw,ti.	4 146
#9	6 or 7 or 8	4736
#10	5 and 9	116
#11	(english or polish).lg.	33 455 627
#12	10 and 11	113
#13	limit 12 to dc=20191010-20220822	39

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (przeszukanie aktualizacyjne od 10.10.2019 r. do 22.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2727
#2	(sirolimus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4048
#3	(Rapamycin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1670
#4	(Rapamune):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139
#5	#1 or #2 or #3 or #4	5184

#6	MeSH descriptor: [Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome] explode all trees	1
#7	("autoimmune lymphoproliferative syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
#8	(ALPS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1969
#9	#6 or #7 or #8	1974
#10	#5 and #9 with Cochrane Library publication date from Oct 2019 to present	3