



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

**Hyftor (sirolimus)  
we wskazaniu:  
do stosowania w leczeniu  
naczyniakowłókniaka twarzy w przebiegu  
stwardnienia guzowatego u dorosłych oraz  
dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych.**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.10.2023**

Data ukończenia: 22.02.2024 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>5</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	5
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	5
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	5
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	6
1.5 Ocena siły interwencji.....	6
1.6 Ocena ekonomiczna.....	7
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	7
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	7
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>9</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	9
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1. Przeciwwskazania.....	10
2.2.2. Diagnostyka .....	10
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	10
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>11</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	11
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	11
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	12
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	12
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	14
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	14
3.5 Horizon scanning.....	15
3.6 Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich .....	16
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	16
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	17
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>18</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	18
4.1.1. Opis metodyki .....	18
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	18
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	18
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>19</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	19
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	19
5.3 Opis badań .....	20

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	21
5.5	Ocena jakości badań.....	24
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	24
5.5.2.	Opis komparatora.....	24
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	24
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	24
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	25
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	25
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	25
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>26</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	26
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	27
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	30
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>32</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	32
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	32
7.2.1.	Założenia .....	32
7.2.2.	Dane wejściowe .....	32
7.2.3.	Wyniki .....	32
7.3.	Model farmakoekonomiczny .....	33
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	33
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	34
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	35
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>36</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	36
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....	36
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	36
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	36
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	36
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	36
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>37</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	37
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności .....	37
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	37
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>38</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>40</b>
11.1.	Fragmenty EPAR .....	40
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	41
11.3.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	42

---

11.4. Strategia wyszukiwania .....	43
11.5. Diagram selekcji publikacji .....	45
11.6. Strategia wyszukiwania HTA.....	45
11.7. Diagram selekcji publikacji HTA.....	46

---

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AF</b>	naczyniakowłókniaki (ang. <i>angiofibromas</i> )
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> )
<b>CDLQI</b>	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DLQI</b>	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	(ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>FAERS</b>	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GTIN</b>	globalny numer jednostki handlowej (ang. <i>Global Trade Item Number</i> )
<b>IRC</b>	niezależny komitet oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i> )
<b>ITSCCG</b>	Międzynarodowy konsensus grupy ds. stwardnienia guzowatego (ang. <i>International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group</i> )
<b>KE</b>	Komisja Europejska
<b>LoA</b>	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i> )
<b>mTOR</b>	ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> )
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PBO</b>	placebo
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SEGA</b>	guz podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. <i>subependymal giant cell astrocytoma</i> )
<b>S0,2%</b>	sirolimus w stężeniu 0,2%
<b>TSA</b>	Tuberous Sclerosis Association
<b>TSC</b>	stwardnienie guzowate (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Hyftor w monoterapii jest wskazany w leczeniu naczyńniakowłókniaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych.

Substancją czynną leku Hyftor jest sirolimus, który hamuje aktywację kinazy białkowo-treoninowej (mTOR) i tym samym reguluje metabolizm komórkowy, wzrost oraz proliferację komórek. W komórkach, sirolimus wiąże się z immunofiliną, białkiem wiążącym FK-12 (FKBP-12), tworząc kompleks o działaniu immunosupresyjnym. Zalecana dawka Hyftoru to 125 mg żelu (lub warstwa 0,5 cm żelu, co odpowiada 0,25 mg sirolimusu) stosowana na 50 cm<sup>2</sup> zmiany na twarzy.

Substancja czynna ocenianej technologii – sirolimus, jest refundowana w Polsce dla pacjentów chorych na stwardnienie guzowate (wskazanie pozarejestrycyjne objęte refundacją), jednakże dostępne preparaty obejmują postaci doustne działające ogólnoustrojowo (tabletki i syrop).

Produkt leczniczy Hyftor posiada status leku sierociego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15.05.2023 r.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) jest autosomalnym, dominującym zaburzeniem genetycznym, spowodowanym mutacjami w genach TSC1 i TSC2. Częstość występowania TSC w Europie szacuje się na 1/25 000 do 1/11 300 urodzeń.

Objawy TSC pojawiają się zazwyczaj wkrótce po urodzeniu. U prawie wszystkich pacjentów z TSC rozwijają się nieprawidłowości skórne, w tym naczyńniakowłókniaki (ang. *angiofibromas*, AF). Nielezione zmiany z czasem zwiększają swój rozmiar i liczbę w trakcie okresu dojrzewania. W wieku dorosłym zmiany mają tendencję do stabilizacji lub wolniejszego wzrostu. AF może mieć znaczący wpływ na jakość życia chorych, zarejestrowano przypadki pacjentów z poważnym oszpecceniem i upośledzonymi funkcjami fizjologicznymi oddychania, jedzenia, mówienia oraz widzenia.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu naczyńniakowłókniaka w przebiegu stwardnienia guzowatego rekomendują miejscowe stosowanie inhibitorów mTOR (sirolimus). Dodatkowo, przy zmianach wypukłych i większych, lub gdy terapia sirolimusem nie przynosi poprawy wytyczne zalecają wycięcie chirurgiczne lub zastosowanie terapii laserowej.

Przedmiot oceny AOTMiT w ramach zasadności wydania zgody na refundację we wskazaniu: stwardnienie guzowate stanowiły dwie substancje czynne: sirolimus i ewerolimus. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji leku Rapamune (sirolimus) oraz innych leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach pozarejestrycyjnych, m.in. w leczeniu stwardnienia guzowatego. Substancja czynna ewerolimus również otrzymała pozytywną opinię Rady Przejrzystości, natomiast dotyczyła ona wskazania obejmującego występowania w przebiegu choroby guzów podwyżściłkowych olbrzymiokomórkowych (SEGA).

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów chorych na stwardnienie guzowate stanowią dostępny w refundacji aptecznej sirolimus, tamoksyfen oraz dostępny w ramach programu lekowego B.59 ewerolimus. Należy jednak zaznaczyć, iż wymienione substancje stanowią działające ogólnoustrojowo, doustne postaci leku. Ponadto w kryteriach kwalifikacji do leczenia ewerolimusem ujęta jest obecność przynajmniej jednej zmiany SEGA niekwalifikującej się do leczenia chirurgicznego, co oznacza, że nie wszyscy pacjenci z przedmiotowego wskazania zostaliby włączeni do ww. programu lekowego. Należy zaznaczyć również, iż istnieje możliwość wykonania leku recepturowego w aptece, zawierającego sirolimus – tańszej alternatywy dla leku Hyftor.

*Lek recepturowy wykonywany w aptece jest tańszy od ocenianego produktu leczniczego – koszt opakowania leku Rapamune, niezbędnego do wykonania maści, wynosi ok. 500 PLN. Według danych pozyskanych z bazy LEK, lek Rapamune jest wykorzystywany w Polsce do sporządzenia leków recepturowych – w latach 2018-2022 liczba realizacji leku recepturowego z wykorzystaniem opakowań leku Rapamune, tabletki 1 mg 30 sztuk, wyniosła 570, dla około 140 unikalnych pacjentów. W samym 2022 roku zrealizowano 120 takich recept (liczba pacjentów wyniosła ok. 70).*

## 1.3 Wielkość populacji docelowej

Szacowana liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 25 (20-30) chorych .

---

Należy zaznaczyć, iż ze względu na brak szczegółowych danych literaturowych dotyczących występowania TSC w Polsce, brak danych dotyczących liczby chorych przyjmujących doustne inhibitory mTOR oraz przyjęte założenia przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością. W związku z brakiem informacji dotyczącej zalecanej długości terapii odstąpiono od szacowania populacji dla kolejnych lat.

## 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Hyftor u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z naczyniakowłókniakami twarzy występującymi w przebiegu stwardnienia guzowatego, oceniano w dwuramiennym, randomizowanym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem badania jest mała liczebność próby (62 pacjentów), krótki czas stosowania interwencji (12 tygodni) oraz bardzo krótki czas obserwacji po leczeniu (4 tygodnie).

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

## 1.5 Ocena siły interwencji

### Podsumowanie skuteczności

Skuteczność leku Hyftor oceniano głównie w badaniu rejestracyjnym NPC-12G-1 oraz w badaniu wspierającym NPC-12G-2. Wyniki CDLQI i DLQI w obu badaniach były niskie. W badaniu NPC-12G-1 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sirolimusem a placebo, natomiast wyniki w poszczególnych punktach czasowych badania wspomagającego (4., 8., 12., 26., 39. i 52. tydzień) nie uległy zmianie od momentu rozpoczęcia leczenia. W obu badaniach nie stwierdzono wpływu interwencji na jakość życia.

W 12. tygodniu zaobserwowano wyraźną poprawę lub poprawę w wielkości naczyniakowłókniaków w grupie sirolimusu w porównaniu z placebo (60% vs. 3%). Podobne wyniki uzyskano w ocenie poprawy zaczerwienienia AF, w 12. tygodniu badania, którą w ocenie IRC zaobserwowano u 40% pacjentów stosujących żel sirolimus 0,2% w porównaniu do braku poprawy w grupie placebo.

W ocenie IRC znaczną poprawę i poprawę w zakresie AF po 12 tygodniach leczenia, w grupie interwencji badania rejestracyjnego, stwierdzono u 60% pacjentów w porównaniu do braku poprawy w grupie placebo ( $p < 0,001$ ). W żadnej z badanych grup nie odnotowano pogorszenia w zakresie AF. Podobnie w pozostałych badanych ramach czasowych odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę w zakresie naczyniakowłókniaków w 4. i 8. tygodniu leczenia oraz 4. tygodniu po jego zakończeniu wyniósł kolejno 20%, 43,3% oraz 10% w porównaniu do grupy placebo, w której nie uzyskano żadnej poprawy. Na podstawie oceny badacza żel sirolimus, 0,2% prowadził do statystycznie istotnie większej poprawy w zakresie AF po 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Należy podkreślić, że wyniki uzyskane przez badacza w 4. i 8. tygodniu leczenia oraz 4. tygodniu po jego zakończeniu były niższe dla sirolimusu w porównaniu z wynikami oceny IRC i sugerują, że żel działa tak długo, jak jest stosowany. W związku z powyższym brak dowodów na to, że lek prowadzi do wyleczenia.

### Podsumowanie bezpieczeństwa

Główne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania żelu sirolimus 0,2% pochodzą z badania rejestracyjnego NPC-12G-1. Jakiegokolwiek AE zgłoszono u 90% pacjentów w grupie interwencji (vs 69% w grupie placebo). Objawy najczęściej zgłaszane przez pacjentów były łagodne do umiarkowanych i miały charakter dermatologiczny, występując w miejscu aplikacji lub w jego pobliżu.

Częstość występowania łagodnych AE była podobna w obu grupach (ok. 63%), natomiast AE o umiarkowanym nasileniu występowały częściej w grupie sirolimusu (26,7% vs 6,3%). Nie odnotowano ciężkiego AE z żadnej z grup.

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w obu grupach leczenia stanowiły: suchość skóry (36,7% sirolimus vs 12,5% placebo), podrażnienie w miejscu aplikacji (36,7% sirolimus vs 28,1% placebo) oraz świąd (16,7% sirolimus vs 12,5% placebo).

Zgłoszono 2 ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie sirolimusu, oba wystąpiły u tego samego pacjenta. Były to: krwotok z żołądka (uznany za niezwiązany z leczeniem) oraz ostre zapalenie trzustki (uznane przez badacza za związane z leczeniem). W żadnej z grup nie odnotowano AE prowadzącego do zakończenia leczenia lub śmierci.

Profil zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które wystąpiły we wspierającym długoterminowym badaniu OSD-001-001 był podobny do AE zgłaszanych w głównym badaniu rejestracyjnym. Dotyczyły one najczęściej zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, takich jak podrażnienie w miejscu aplikacji (31%), suchość skóry (28%) oraz trądzik (20%).



---

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przeciętny roczny koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniósł około [REDAKTOWANO] PLN. Koszt terapii w horyzoncie dożywotnim, przy oczekiwanej średniej długości życia pacjentów wynoszącej 77,4 lat oraz terapii ciągłej wyniósł natomiast około [REDAKTOWANO] PLN. Należy jednak podkreślić, iż wyniki te są związane ze znaczną niepewnością wynikającą z przyjętymi założeniami odnośnie ilości zużywanego leku oraz długości czasu trwania terapii.

### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedno zestawienie kosztów. W odnalezionej analizie z USA wyliczono szacowany 3-letni wpływ na budżet wprowadzenia żelu z sirolimusem, który wyniósł 287,45 USD (≈1,2 tys. PLN) w przypadku ubezpieczenia komercyjnego; 242,20 USD (≈978 PLN) dla Medicaid oraz 403,69 USD (≈1 6 tys. PLN) dla Medicare. Z kolei oszacowany wpływ na budżet w horyzoncie 5-letnim wyniósł 289,21 USD (≈1,2 tys. PLN) dla ubezpieczenia komercyjnego; 243,69 USD (≈984 PLN) dla Medicaid oraz 406,17 USD (≈1,6 tys. PLN) w przypadku Medicare. Stwierdzono, że wprowadzenie żelu z sirolimusem 0,2% będzie miało niewielki wpływ na amerykańskie plany budżetowe.

Odnaleziono również 2 informacje o trwających ocenach ws. rekomendacji refundacyjnych w Wielkiej Brytanii i Niemczech.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne, krótki czas obserwacji, brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na wyleczenie choroby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
  - Opcje terapeutyczne refundowane aktualnie w Polsce we wskazaniu TSC:
    - sirolimus, ewerolimus, tamoksyfen (w formie doustnej – działające ogólnoustrojowo).
    - Obecnie w Polsce istnieje możliwość wykonania leku recepturowego w aptece, zawierającego sirolimus – tańszej alternatywy dla leku Hyftor.
2. Siła interwencji:
  - Skuteczność:
    - Brak wpływu interwencji na wyleczenie choroby oraz jakość życia.
    - W grupie interwencji, w porównaniu do komparatora, stwierdzono ogólną poprawę w zakresie AF w 4,8 i 12 tygodniu badania. Największą poprawę zaobserwowano w 12 tygodniu.
    - Skuteczność siroliumusu zmalała 4 tygodnie po zakończeniu leczenia – lek działa tak długo, jak jest stosowany.
    - Wraz z długością czasu trwania leczenia, skuteczność leku Hyftor w zakresie ogólnej poprawy AF rośnie (największą skuteczność leku zaobserwowano w 52 tygodniu trwania leczenia).
  - Bezpieczeństwo:
    - Objawy najczęściej zgłaszane przez pacjentów były łagodne do umiarkowanych i miały charakter dermatologiczny, występując w miejscu aplikacji lub w jego pobliżu.
    - Zaobserwowano wyższy odsetek AE (90% vs 69%) oraz SAE (3% vs 0%) w grupie interwencji w porównaniu do komparatora.
    - Profil zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji i komparatora był zbliżony.
3. Jakość dowodów naukowych
  - Dwuramienne badanie III fazy, w którym wg narzędzia Cochrane RoB 2.0 stwierdzono niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.



- 
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia choroby; krótki czas obserwacji (12 tygodni w trakcie i 4 tygodnie po zakończeniu badania); nieliczna populacja (30 uczestników otrzymało interwencję).
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 25 (20–30).

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Hyftor 2 mg/g żel, tuba 10 g, GTIN: brak
<b>Substancja czynna</b>	sirolimus
<b>Oceniane wskazanie</b>	<b>ICD-10:</b> Q85.1 – stwardnienie guzowate D21.1 – nowotwór niezłośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie, nieokreślone) D23.3 – nowotwór niezłośliwy (skóra innych i nieokreślonych części twarzy) <b>ICD-11:</b> LD2D.2 – stwardnienie guzowate (ang. <i>tuberous sclerosis</i> ) EE6Y – inne określone zaburzenia włókniste skóry i tkanek miękkich (ang. <i>other specified fibromatous disorders of skin and soft tissue</i> ) XH1JJ2 – naczyniakowłókniak (ang. <i>angiofibroma</i> , NOS) <b>Kod ORPHA:</b> 805 – stwardnienie guzowate
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Należy nakładać na zmieniony chorobowo obszar dwa razy na dobę. Zalecana dawka to 125 mg żelu (lub warstwa 0,5 cm żelu, co odpowiada 0,25 mg sirolimusu) na 50 cm <sup>2</sup> zmiany na twarzy. Maksymalna zalecana dawka dobową na twarz to: <ul style="list-style-type: none"><li>• u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat należy nakładać maksymalnie 600 mg żelu (1,2 mg sirolimusu), co odpowiada warstwie około 2 cm żelu na dobę;</li><li>• u pacjentów w wieku ≥ 12 lat należy nakładać maksymalnie 800 mg żelu (1,6 mg sirolimusu), co odpowiada warstwie około 2,5 cm żelu na dobę.</li></ul> Dawkę należy podzielić na dwie równe porcje, na dwa podania.
<b>Droga podania</b>	miejscowo
<b>Mechanizm działania</b>	W komórkach, sirolimus wiąże się z immunofiliną, tworząc kompleks o działaniu immunosupresyjnym. Kompleks ten wiąże i hamuje aktywność kinazy białkowej serynowo-treoninowej mTOR (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> ), tym samym regulując metabolizm komórkowy, wzrost i proliferację komórek.
<b>Grupa ATC</b>	Wg ChPL – grupa farmakoterapeutyczna oraz kod ATC nie został jeszcze przydzielony. W podsumowaniu opinii EMA z 23.02.2023 r. – selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA).
<b>Status leku sierocego</b>	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 23.08.2017 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady”, EU/3/17/1910.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	15.05.2023; EU/1/23/1723/001
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Plusultra pharma GmbH, Fritz-Vomfelde-Str. 36; 40547 Düsseldorf, Niemcy

Źródło: ChPL Hyftor [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 21.08.2023]; EPAR Hyftor [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report_.pdf) [dostęp: 21.08.2023].

Substancja czynna ocenianej technologii – sirolimus, jest refundowana w Polsce dla pacjentów chorych na stwardnienie guzowate (wskazanie pozarejestrycyjne objęte refundacją), jednakże dostępne preparaty obejmują jedynie postaci doustne działające ogólnoustrojowo (tabletki i syrop).

---

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą: karbomer, etanol bezwodny, trolaminę.

Brak danych lub tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Hyftor u kobiet w okresie ciąży. Produktu leczniczego Hyftor nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia sirolimusem.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby leczenie należy przerwać w razie zaobserwowania potencjalnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych.
- U pacjentów z rozpoznaną hiperlipidemią należy regularnie monitorować stężenie lipidów we krwi podczas leczenia sirolimusem w postaci żelu.

## 2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Hyftor w monoterapii jest wskazany w leczeniu naczyniakówłókniaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych.

Substancją czynną leku Hyftor jest sirolimus, który hamuje aktywację kinazy białkowo-treoninowej (mTOR) i tym samym reguluje metabolizm komórkowy, wzrost oraz proliferację komórek. W komórkach, sirolimus wiąże się z immunofiliną, białkiem wiążącym FK-12 (FKBP-12), tworząc kompleks o działaniu immunosupresyjnym. Zalecana dawka Hyftoru to 125 mg żelu (lub warstwa 0,5 cm żelu, co odpowiada 0,25 mg sirolimusu) stosowana na 50 cm<sup>2</sup> zmiany na twarzy.

Substancja czynna ocenianej technologii – sirolimus, jest refundowana w Polsce dla pacjentów chorych na stwardnienie guzowate (wskazanie pozarejestryjne objęte refundacją), jednakże dostępne preparaty obejmują jedynie postaci doustne działające ogólnoustrojowo (tabletki i syrop).

Produkt leczniczy Hyftor posiada status leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15.05.2023 r.

---

## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne<sup>1</sup>

##### Naczyniakowłókniak twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego

###### ICD-10:

Q85.1 – stwardnienie guzowate

D21.1 – nowotwór niezłośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie, nieokreślone)

D23.3 – nowotwór niezłośliwy (skóra innych i nieokreślonych części twarzy)

###### ICD-11:

LD2D.2 – stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis*)

EE6Y – inne określone zaburzenia włókniste skóry i tkanek miękkich (ang. *other specified fibromatous disorders of skin and soft tissue*)

XH1JJ2 – naczyniakowłókniak (ang. *angiofibroma*, NOS)

###### Kod ORPHA:

805 – stwardnienie guzowate

Stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) jest autosomalnym, dominującym zaburzeniem genetycznym, spowodowanym mutacjami w genach TSC1 i TSC2, które kodują odpowiednio białka hamartynę i tuberynę. Mutacje te prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego mTOR, co skutkuje nieprawidłową proliferacją, różnicowaniem i migracją komórek. Szacowana częstość występowania TSC to od 1:6760 do 1:13520<sup>2</sup> żywych urodzeń.

Objawy TSC pojawiają się zazwyczaj wkrótce po urodzeniu. U prawie wszystkich pacjentów z TSC rozwijają się nieprawidłowości skórne, w tym naczyniakowłókniki (ang. *angiofibromas*, AF), plamy hipomelanotyczne, zielone plamy, blaszki włókniste i włókniki Ungula. Nielezione zmiany z czasem zwiększają swój rozmiar i liczbę w trakcie okresu dojrzewania. W wieku dorosłym zmiany mają tendencję do stabilizacji lub wolniejszego wzrostu.

AF może mieć znaczący wpływ psychologiczny na osoby chore, powodując stres emocjonalny i społeczną izolację. Zarejestrowano przypadki pacjentów z poważnym oszpecceniem i upośledzonymi funkcjami fizjologicznymi oddychania, jedzenia, mówienia oraz widzenia.

Istniejące opcje leczenia naczyniakowłókników są inwazyjne i obejmują dermabrazję, laseroterapię, wycięcie zmian, ablację prądem o częstotliwości radiowej i elektrokoagulację. Metody te mogą przynieść dobre rezultaty, szczególnie w przypadku ciężkiego AF, ale niosą ze sobą również ryzyko powikłań związanych ze znieczuleniem ogólnym, a także bliznami przerostowymi, zaburzeniami pigmentacji i infekcjami pooperacyjnymi. Naczyniakowłókniki mają również tendencję do nawrotów po zaprzestaniu leczenia.

---

<sup>1</sup> EPAR Hyftor <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report.pdf> [dostęp: 21.08.2023].

<sup>2</sup> Northrup H. et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations, *Pediatric Neurology* 123 (2021), 50-66 <https://www.pedneur.com/action/showPdf?pii=S0887-8994%2821%2900151-X> [dostęp: 21.08.2023].

## Komentarz analityków

Według światowego konsorcjum stowarzyszeń chorych na stwardnienie guzowate (Tuberous Sclerosis Complex International, TSCi<sup>3</sup>) większość chorych na TSC osiąga normalną długość życia. Aby zmniejszyć zagrożenia związane z chorobą, takie jak zmiany występujące w nerkach i mózgu, osoby z TSC powinny być monitorowane przez całe życie przez lekarza pod kątem potencjalnych powikłań.

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano bazy informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane) oraz następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Tuberous Sclerosis Association [TSA] (<https://tuberous-sclerosis.org/>),
- Tuberous Sclerosis Complex Alliance [TSCA] (<https://www.tscalliance.org>),
- Tuberous Sclerosis Complex International [TSCI] (<https://www.tscinternational.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21-22.08.2023r., a zaktualizowano w dniu 17.01.2024 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu naczynekowłókniaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

#### Podsumowanie:

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia naczynekowłókniaka w przebiegu stwardnienia guzowatego rekomendują miejscowe stosowanie inhibitorów mTOR (sirolimus, najwyższa kategoria dowodów naukowych wg ITSCCG 2021). Dodatkowo, przy zmianach wypukłych i większych, lub gdy terapia sirolimusem nie przynosi poprawy, wytyczne zalecają wycięcie chirurgiczne (kategoria 2B wg ITSCCG 2021). TSA 2019 oraz ITSCCG 2021 w leczeniu zmian skórnych rekomendują ponadto zastosowanie terapii laserowej.

Wytyczne Międzynarodowego konsensusu grupy ds. stwardnienia guzowatego (ITSCCG 2021) zwracają uwagę, iż pacjenci przyjmujący systemowe inhibitory mTOR z powodu innych objawów związanych z TSC wykazują poprawę w zakresie zmian skórnych związanych z TSC, jednak stosunek korzyści do ryzyka w przypadku ogólnoustrojowych inhibitorów mTOR generalnie wyklucza ich stosowanie wyłącznie w przypadku zmian skórnych w TSC.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia stwardnienia guzowatego zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie stwardnienia guzowatego (ICD-10: Q85.1).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie stwardnienia guzowatego (ICD-10: Q85.1)

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Sirolimusum				
45/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 45/2022 z dnia 14 marca 2022 r.	Objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_11_74_1403202_2_o_45_sirolimusum_off-label cykl zac z.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_11_74_1403202_2_o_45_sirolimusum_off-label cykl zac z.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epitheloidalnych komórek przynaczyniowych.  „Opinia Rady Przejrzystości nr 109 z roku 2019, dotycząca stosowania sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach, była pozytywna. W aktualizowanym opracowaniu AOTMiT, brak jest nowych dowodów naukowych, które mogłyby wpłynąć na zmianę wnioskowania. Lek

<sup>3</sup> <https://www.tscinternational.org/what-is-tsc/> [dostęp: 31.10.2023].

				wymieniany jest w międzynarodowych wytycznych. Uwzględniając powyższe Rada uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach: stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.”
109/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.	Objęcie refundacją substancji czynnej sirolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_138_190415_o_109_sirolimus_off_label_cykl.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_138_190415_o_109_sirolimus_off_label_cykl.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadną</b> dalszą refundację leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.  „Wymieniony wyżej zakres wskazań pozarejestacyjnych został już pozytywnie zaopiniowany, ostatnio w Opinii Rady Przejrzystości nr 144/2016 z dnia 16 maja 2016 roku (...).W aktualnych europejskich i amerykańskich wytycznych klinicznych stwierdzono, że stosowanie inhibitorów mTOR, w tym sirolimusu, jest dopuszczalne i często rekomendowane w leczeniu złośliwych okolonaczyniowych nowotworów z komórek nabłonkowych (PEComas) i limfangioleiomiomatozy. (...)”
<b>Rapamune (sirolimusum)</b>				
144/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2016 z dnia 16 maja 2016 r.	Objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: • stwardnienie guzowate, • limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/12_4/ORP/U_15_184_20160516_opinia_144_sirolimus_off_label.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/12_4/ORP/U_15_184_20160516_opinia_144_sirolimus_off_label.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją niżej wymienionych produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: • stwardnienie guzowate, • limfangioleiomiomatoza, • nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.
143/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.	Objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: • stwardnienie guzowate, • limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/12_4/ORP/U_20_318_140602_opinia_143_sirolimus_off_label_art_40.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/12_4/ORP/U_20_318_140602_opinia_143_sirolimus_off_label_art_40.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją niżej wymienionych produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: • stwardnienie guzowate, • limfangioleiomiomatoza, • nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.
<b>Votubia (ewerolimus)</b>				
002/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2014 z dnia 24 marca 2014 r.	Leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia.	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/00_2/SRP/U_10_143_140324_s_tanowisko_90_wniosek_Votubia(ewerolimus)_bazowe.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/00_2/SRP/U_10_143_140324_s_tanowisko_90_wniosek_Votubia(ewerolimus)_bazowe.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leku <b>Votubia</b> (ewerolimus), EAN 5909990900589, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia.  Warunkiem jest obniżenie ceny leku i właściwe opisanie kryteriów włączenia i wyłączenia (wskazania i przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego).
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2014 z	Leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/00">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/00</a>	

dnia 24 marca 2014 r.	olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia.	<a href="#">2/SRP/U_10_143_140324_s_tanowisko_91_wniosek_Votubia(ewerolimus)_59099909_00626.pdf</a>	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2014 z dnia 24 marca 2014 r.	Leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia.	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/SRP/U_10_143_140324_s_tanowisko_92_wniosek_Votubia(ewerolimus)_59099909_00565.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/SRP/U_10_143_140324_s_tanowisko_92_wniosek_Votubia(ewerolimus)_59099909_00565.pdf</a>	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2014 z dnia 24 marca 2014 r.	Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.	<a href="https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/REK/RP_81_2014_Votubia_15042014.pdf">https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/REK/RP_81_2014_Votubia_15042014.pdf</a>	Prezes Agencji uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Votubia, ewerolimus, kod EAN 5909990900589; Votubia, ewerolimus, kod EAN 5909990900626; Votubia, ewerolimus, kod EAN 5909990900565 w leczeniu ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1.  Warunkiem jest obniżenie ceny leku i właściwego opisanie kryteriów włączenia i wyłączenia z programu (wskazania i przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie:

Produkt leczniczy Hyftor nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Substancja czynna sirolimus była kilkakrotnie oceniana przez Agencję. Rada Przejrzystości uważała za zasadne objęcie refundacją leku Rapamune oraz innych leków zawierających sirolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych, m.in. w leczeniu stwardnienia guzowatego. Lek Rapamune, w przeciwieństwie do ocenianej technologii, jest przyjmowany w postaci roztworu doustnego.

Przedmiotem oceny AOTMiT była ponadto substancja czynna ewerolimus we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściótkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia, która została pozytywnie zaopiniowana przez Prezesa Agencji.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - dermabrazja;
  - laseroterapia;



- wycięcie zmian;
- ablacja prądem o częstotliwości radiowej;
- elektrokoagulacja.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - miejscowo inhibitory mTOR (**sirolimus**);
  - leczenie chirurgiczne;
  - leczenie laserowe.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>4</sup> z dnia 11.12.2023 r. we wskazaniu: stwardnienie guzowate (ICD-10 Q85.1) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: **sirolimus**.
- w ramach programu lekowego B.59.: „Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) (ICD-10 Q85.1)”: ewerolimus.
- w ramach chemioterapii: tamkosalen.

#### Komentarz analityków:

Wymienione substancje lecznicze refundowane dla pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stanowią działające ogólnostystemowo, doustne postaci leku. Ponadto, w kryteriach kwalifikacji do leczenia ewerolimusem ujęta jest obecność przynajmniej jednej zmiany SEGA niekwalifikującej się do leczenia chirurgicznego, co oznacza, że nie wszyscy pacjenci z przedmiotowego wskazania zostaliby włączeni do ww. programu lekowego.

Obecnie w Polsce istnieje możliwość wykonania leku recepturowego zawierającego substancję czynną sirolimus. Szacuje się, że będzie on tańszy od ocenianego produktu leczniczego, a koszt opakowania leku Rapamune, niezbędnego do wykonania maści, wynosi ok. 500 PLN.

Według danych pozyskanych z bazy LEK, lek Rapamune jest wykorzystywany w Polsce do sporządzenia leków recepturowych – w latach 2018-2022 liczba realizacji leku recepturowego z wykorzystaniem opakowań leku Rapamune, tabletki 1 mg 30 sztuk, wyniosła 570, dla około 140 unikalnych pacjentów. W samym 2022 roku zrealizowano 120 takich recept (liczba pacjentów wyniosła ok. 70 osób).

### 3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 22.08.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Tuberous Sclerosis Complex (TSC)”. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki nad którymi badania zostały zawieszane lub wycofane, jak również te nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 3 produkty lecznicze. Informacje dotyczące tych leków zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: stwardnienie guzowate.

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Ztalmy	Ganaxolone	Marinus Pharmaceuticals, Inc.	GABA-A Receptor	Mała cząsteczka	III	47%	61%	–	Dożylnie, doustne

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 17.01.2024].

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
LAM-001	Sirolimus	AI Therapeutics, Inc.	• mTOR	Mała cząsteczka	II	11%	3%	–	Do inhalacji
NOE-101	Basimglurant	Noema Pharma	• Receptor metabotropowy glutaminianergiczy podtyp 5 (mGluR5)	Mała cząsteczka	Przedkliniczna	–	–	–	Doustne

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/IndicationReport.cfm?IndID=2719>, [dostęp: 22.08.2023].

#### Podsumowanie:

W powyższym zestawieniu przedstawiono 3 produkty lecznicze odnalezione w bazie Biomedtracker dla wskazania: stwardnienie guzowate. Pominięto leki już zatwierdzone oraz te, dla których badania zostały zawieszane. Dwa z odnalezionych leków przeznaczone są do leczenia ogólnoustrojowego, natomiast jeden stanowi lek wziewny.

### 3.6 Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

### 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Według danych literaturowych większość chorych na TSC osiąga normalną długość życia<sup>5</sup>, a pierwsze zmiany naczyniakowłókniaków pojawiają się między 3-4 r.ż. pacjenta<sup>6</sup>. Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). Ponieważ w bazie nie odnaleziono danych dla rozpoznania „naczyniakowłókniak”, wagę niesprawności określono na podstawie podanego opisu stanu zdrowia dotyczącego zaburzeń skórnych, który był najbardziej zbliżony do objawów choroby w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 4. Wagi niesprawności

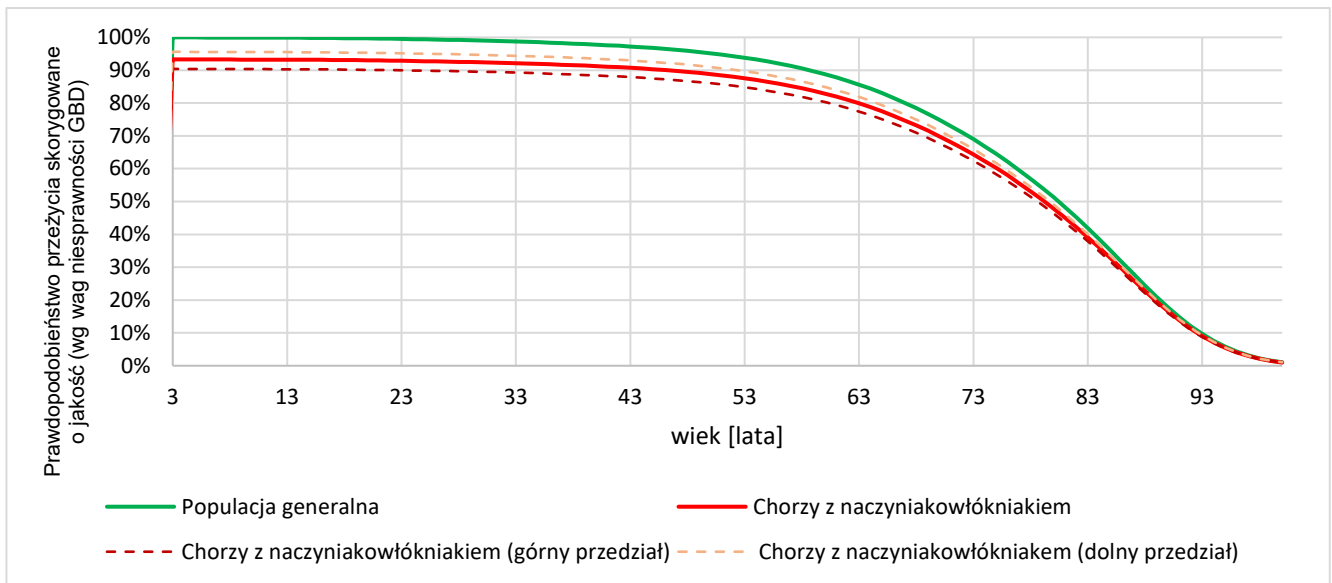
Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Zniekształcenie, stopień 2	Pacjent ma widoczną deformację fizyczną, która powoduje, że inni się patrzą i komentują. W rezultacie osoba ta martwi się i ma problemy ze snem i koncentracją.	0,067 (0,0,044 – 0,096)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 25.01.2024].

Poniżej przedstawiono wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość dla chorych z zaburzeniami skóry pod postacią naczyniakowłóknika.

<sup>5</sup> <https://www.tscinternational.org/what-is-tsc/> [dostęp: 31.10.2023].

<sup>6</sup> Frost M. et al. *Clinical management of tuberous sclerosis complex over the lifetime of a patient*, Pediatric Health, Medicine and Therapeutics 2015;6 139-146 [dostęp: 04.09.2023].



**Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD)**

Źródło: opracowanie własne.

### 3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Stwardnienie guzowe (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) jest autosomalnym, dominującym zaburzeniem genetycznym, spowodowanym mutacjami w genach TSC1 i TSC2. Częstość występowania TSC w Europie szacuje się na 1/25 000 do 1/11 300 urodzeń.

Objawy TSC pojawiają się zazwyczaj wkrótce po urodzeniu. U prawie wszystkich pacjentów z TSC rozwijają się nieprawidłowości skórne, w tym naczyniakowłókniki (ang. *angiofibromas*, AF). Nielezione zmiany z czasem zwiększają swój rozmiar i liczbę w trakcie okresu dojrzewania. W wieku dorosłym zmiany mają tendencję do stabilizacji lub wolniejszego wzrostu. AF może mieć znaczący wpływ na jakość życia chorych, zarejestrowano przypadki pacjentów z poważnym oszpecceniem i upośledzonymi funkcjami fizjologicznymi oddychania, jedzenia, mówienia oraz widzenia.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu naczyniakowłóknika w przebiegu stwardnienia guzowego rekomendują miejscowe stosowanie inhibitorów mTOR (sirolimus). Dodatkowo, przy zmianach wypukłych i większych, lub gdy terapia sirolimusem nie przynosi poprawy wytyczne zalecają wycięcie chirurgiczne lub zastosowanie terapii laserowej.

Przedmiot oceny AOTMiT w ramach zasadności wydania zgody na refundację we wskazaniu: stwardnienie guzowe stanowiły dwie substancje czynne: sirolimus i ewerolimus. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji leku Rapamune (sirolimus) oraz innych leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach pozarejestacyjnych, m.in. w leczeniu stwardnienia guzowego. Substancja czynna ewerolimus również otrzymała pozytywną opinię Rady Przejrzystości, natomiast dotyczyła ona wskazania obejmującego występowania w przebiegu choroby guzów podwyżściółkowych olbrzymiokomórkowych (SEGA).

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów chorych na stwardnienie guzowe stanowią dostępny w refundacji aptecznej sirolimus, tamoksyfen oraz dostępny w ramach programu lekowego B.59 ewerolimus. Należy jednak zaznaczyć, iż wymienione substancje stanowią jedynie działające ogólnoustrojowo, doustne postaci leku. Ponadto w kryteriach kwalifikacji do leczenia ewerolimusem ujęta jest obecność przynajmniej jednej zmiany SEGA niekwalifikującej się do leczenia chirurgicznego, co oznacza, że nie wszyscy pacjenci z przedmiotowego wskazania zostaliby włączeni do ww. programu lekowego. Należy zaznaczyć również, iż istnieje możliwość wykonania leku recepturowego zawierającego sirolimus – tańszej alternatywy dla leku Hyftor.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Hyftor wskazany jest do stosowania w leczeniu naczyńiakowłóknaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych.

Na podstawie danych literaturowych szacowana częstość występowania TSC to od 1:6760 do 1:13520<sup>7</sup> żywych urodzeń. Przyjęto, iż naczyńiakowłókniki występują u 75% chorych z TSC<sup>8</sup>. Liczbę nowych przypadków w ciągu roku ustalono na podstawie podanej szacowanej częstości występowania TSC oraz liczby żywych urodzeń obu płci w Polsce (dane wg GUS na rok 2022<sup>9</sup>).

W ChPL brakuje informacji odnośnie zalecanej długości terapii.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowanie nowych przypadków chorych z naczyńiakowłóknikami pojawiającymi się w przebiegu TSC przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 5. Liczba nowych przypadków osób z naczyńiakowłóknikami pojawiającymi się w przebiegu TSC**

Liczba żywych urodzeń obu płci (2022)	305 132	
	min	max
Liczba osób z TSC	23	45
Liczba osób z AF	17	34

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Nowe przypadki rocznie: 25 (20–30)

### 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Szacowana liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 25 (20-30) chorych .

Należy zaznaczyć, iż ze względu na brak szczegółowych danych literaturowych dotyczących występowania TSC w Polsce, brak danych dotyczących liczby chorych przyjmujących doustne inhibitory mTOR oraz przyjęte założenia przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością. W związku z brakiem informacji dotyczącej zalecanej długości terapii odstąpiono od szacowania populacji dla kolejnych lat.

<sup>7</sup> Northrup H. et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations, *Pediatric Neurology* 123 (2021), 50-66 <https://www.pedneur.com/action/showPdf?pii=S0887-8994%2821%2900151-X> [dostęp: 21.08.2023].

<sup>8</sup> Koenig M.K. et al. Efficacy and Safety of Topical Rapamycinin Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex *Jama Dermatol.* 2018, <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2682034> [dostęp: 31.08.2023].

<sup>9</sup> <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 04.09.2023].

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji sirolimus w leczeniu naczynekowłókniaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowego przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.3.

#### Podsumowanie:

Na stronie ClinicalTrials odnaleziono łącznie 8 badań klinicznych, w których interwencją stanowiła terapia sirolimusem. Badanie NCT02635789 stanowi badanie rejestracyjne dla leku Hyftor i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Opisane badania dotyczyły populacji pacjentów z naczynekowłókniakami występującymi w przebiegu stwardnienia guzowego. 7 badań zostało zakończonych, w tym jedno zakończyło się przedwcześnie z powodu niskiej rekrutacji pacjentów (ang. *terminated*). Żadne z badań zawartych w zestawieniu nie było przeprowadzane w Polsce.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Hyftor (sirolimus) we wskazaniu do stosowania w leczeniu naczynekowłókniaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25.08.2023 i 31.08.2023, a zaktualizowano w dniu 18 i 19.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 6 lat i starsze z naczynekowłókniakiem twarzy w przebiegu stwardnienia guzowego.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	sirolimus 0,2% stosowany miejscowo	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano dwa artykuły, odstąpiono natomiast od ich opisu, ponieważ jeden<sup>10</sup> z nich odnosił się do głównego badania rejestracyjnego leku Hyftor, natomiast drugi<sup>11</sup> do badania wspierającego mającego na celu ustalenie właściwej dawki leku. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania rejestracyjnego.

**Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>NPC-12G-1</b> (NCT02635789)</p> <p><b>Typ Badania:</b> Interwencyjne</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Nobelpharma</p>	<p><b>Badanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie fazy III;</li> <li>• Dwuramienne;</li> <li>• Randomizowane;</li> <li>• Podwójnie zaślepione;</li> <li>• Wieloośrodkowe (Japonia).</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> Superiority.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni w trakcie leczenia i 4 tygodnie po leczeniu</p>	<p>Do badania włączono pacjentów w wieku 3 lat i powyżej ze zdiagnozowanym stwardnieniem guzowatym złożonym oraz naczyniakowłóknakiem twarzy, którzy nie kwalifikują się do leczenia laserowego lub chirurgicznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średni wiek wynosił 21,6 roku w grupie przyjmującej produkt leczniczy Hyftor i 23,3 roku w grupie placebo.</li> <li>• Dzieci i młodzież stanowiły 44% ogólnej populacji badania.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> Łącznie:62</p> <p><sup>a</sup>Grupa NPC-12G: 30 (17 dorosłych pacjentów; 13 pacjentów z grupy pediatrycznej poniżej 18 roku życia)</p> <p><sup>b</sup>Grupa placebo: 32 (18 dorosłych pacjentów; 14 pacjentów z grupy pediatrycznej)</p>	<p><b>Interwencja:</b> Żel 0,2% sirolimusu w dawce 125 mg (ok. 0,5 do 1 cm żelu wyciśniętego z tubki) na zmianę o powierzchni 50 cm<sup>2</sup> dwa razy dziennie.</p> <p><b>Komparator:</b> Żel placebo bez sirolimusu.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b> Złożona poprawa w zakresie naczyniakowłóknaków oceniana przy użyciu zdjęć przez IRC (ang. <i>Independent Review Committee on photograph assessment</i>, Niezależny Komitet ds. oceny zdjęć) po 12 tygodniach od rozpoczęcia stosowania badanego leku.</p> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Złożona poprawa w naczyniakowłóknakach oceniana za pomocą zdjęć przez IRC (w tygodniu 4, 8 oraz 4 po zakończeniu leczenia).</li> <li>• Złożona poprawa w zakresie naczyniakowłóknaków oceniana przez badacza.</li> <li>• Zmiana całkowitego wyniku DLQI i CDLQI w stosunku do wartości wyjściowej.</li> <li>• Poprawa wielkości naczyniakowłóknaków oceniana przez IRC i badacza.</li> <li>• Poprawa zacierwienia naczyniakowłóknaków oceniana przez IRC i badacza.</li> </ul>

<sup>a</sup>Grupa NPC-12G: grupa otrzymująca wodny żel zawierający 0,2% sirolimusu

<sup>b</sup>Grupa placebo: grupa otrzymująca żel bez sirolimusu

<sup>10</sup> Wataya-Kaneda M. et al. *Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex*, *Jama Dermatol.*, 2018;154(7):781-788, <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2681855> [dostęp: 19.01.2024].

<sup>11</sup> Wataya-Kaneda M. et al. *Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex*, *Jama Dermatol.*, 2017;153(1):39-48, <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2580304> [dostęp: 19.01.2024].



## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 8. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Hyftor

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku 3 lat lub więcej w momencie wyrażenia świadomej zgody.	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b>  „Produkt leczniczy Hyftor jest wskazany do stosowania w leczeniu naczynekowłóknaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych.”
Trzy lub więcej czerwonych grudek naczynekowłóknaka (≥ 2 mm średnicy) na twarzy podczas badań przesiewowych.	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Dawkowanie</u> „(...) Stosowanie należy ograniczyć do obszarów skóry zajętych naczynekowłóknakiem.”
Pacjenci, którzy nie nadają się do leczenia laserowego lub chirurgicznego naczynekowłóknaków (w tym terapii ciekłym azotem i fototerapią) lub którzy nie chcą terapii laserowej lub chirurgicznej.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci, którzy (lub których opiekunowie) wyrażą pisemną świadomą zgodę po otrzymaniu wystarczających wyjaśnień dotyczących udziału w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Pacjenci (lub których opiekunowie), u których występują trudności w zastosowaniu leku miejscowo z zachowaniem zgodności.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci z objawami klinicznymi, takimi jak nadżerka, owrzodzenie i erupcja na lub wokół zmiany, które mogą wpływać na ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności.	<b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b> <u>Błony śluzowe i uszkodzona skóra</u> „Produktu leczniczego Hyftor nie należy stosować na rany, podrażnioną skórę lub skórę z klinicznie rozpoznany zakażeniem, jak również u pacjentów ze stwierdzonymi ubytkami bariery skórnej. (...)”
Pacjenci, u których trudno jest wykonać odpowiednie zdjęcia, ponieważ mogą nie być w stanie postępować zgodnie z instrukcją bycia w bezruchu.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci z historią nadwrażliwości na alkohol lub alergią na sirolimus.	<b>4.3 Przeciwwskazania</b> „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.”
Pacjenci z powikłaniami, takimi jak: nowotwór złośliwy, infekcja, poważna choroba serca, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia czynności nerek lub zaburzenia krwi (wybrane przez badacza lub podbadacza [zwanego dalej łącznie jako "badacz"]) w odniesieniu do stopnia 2 lub poważniejszej choroby zdefiniowanej w "Standardach Klasyfikacji Ciężkości Działań Niepożądanych Leków".	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Zaburzenia czynności nerek</u> „Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Niemniej dostosowanie dawki nie jest wymagane w tej grupie pacjentów, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na sirolimus jest niewielka u osób stosujących produkt leczniczy Hyftor.” <u>Zaburzenia czynności wątroby</u>



	<p>„Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej dostosowanie dawki nie jest wymagane w tej grupie pacjentów, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na sirolimus jest niewielka u osób stosujących produkt leczniczy Hyftor.”</p> <p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>  <u>Pacjenci z osłabieniem odporności</u>  „(...) jako środek ostrożności żelu nie należy stosować u dorosłych i dzieci z osłabieniem odporności.”</p>
Pacjenci z powikłaniami, takimi jak choroby nieodpowiednie do udziału w badaniu, np, niekontrolowana cukrzyca (poziom glukozy we krwi na czczo >140 mg/dl lub poposiłkowy poziom glukozy we krwi > 200 mg/dl), dyslipidemia (poziom cholesterolu > 300 mg/dl lub > 7,75 mmol/l, poziom trójglicerydów > 300 mg/dl lub > 7,75 mmol/l).	<p><b>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>  <u>Hiperlipidemia</u>  „Podczas leczenia sirolimusem, w szczególności po podaniu doustnym, obserwowano zwiększone stężenie cholesterolu lub triglicerydów w surowicy. U pacjentów z rozpoznaną hiperlipidemią należy regularnie monitorować stężenie lipidów we krwi podczas leczenia sirolimusem w postaci żelu.”</p>
Pacjenci, którzy przyjmowali leki hamujące mTOR (w tym sirolimus, everolimus lub temsirolimus) w ciągu 12 miesięcy przed początkową rejestracją.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci, którzy stosowali miejscowo takrolimus na zmianę naczyniakowłóknia w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą rejestracją.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci, którzy otrzymali terapię laserową lub chirurgiczną (w tym terapię ciekłym azotem i fototerapię) na zmianę naczyniakowłóknia w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą rejestracją.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjentki, które są w ciąży, mogą być w ciąży lub karmią piersią.	<p><b>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b>  <u>Ciąża</u>  „Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Hyftor u kobiet w okresie ciąży. (...). Produktu leczniczego Hyftor nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia sirolimusem.”  <u>Karmienie piersią</u>  „(...) Nie wiadomo, czy sirolimus przenika do mleka ludzkiego, niemniej dane kliniczne wykazały, że po podaniu produktu leczniczego Hyftor ekspozycja ogólnoustrojowa jest niewielka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Hyftor, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.”</p>
Pacjentki, które nie mogą zgodzić się na stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych do zakończenia okresu obserwacji lub obserwacji po wycofaniu świadomej zgody.	<p><b>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b>  <u>Doustne produkty antykoncepcyjne</u>  „(...) Nie można całkowicie wykluczyć możliwości zmiany właściwości farmakokinetycznych, które mogłyby wpływać na skuteczność doustnych produktów antykoncepcyjnych podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Hyftor. Z tego powodu pacjentom należy poradzić stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji podczas leczenia.”</p>
Pacjenci, którzy uczestniczyli w innym badaniu klinicznym i przyjmowali badany lek w ciągu 6 miesięcy przed początkową rejestracją.	Brak odniesienia w ChPL
Inni pacjenci, którzy zostali uznani przez badacza za nieodpowiednich do udziału w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Hyftor: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report .pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report.pdf) [dostęp: 22.08.23 r.], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 22.08.23 r.] i ChPL Hyftor: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp: 22.08.23 r.].

---

#### Podsumowanie:

Kryterium włączenia do badania rejestracyjnego NPC-12G-1 obejmuje pacjentów od 3 roku życia, natomiast wg ChPL lek Hyftor wskazany jest dla pacjentów od 6 roku życia (różnica ta wynika z faktu, iż mimo podanego kryterium do badania rejestracyjnego nie włączono żadnego pacjenta poniżej 6 lat).

Kryteria włączenia oraz wykluczenia są szerzej opisane w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego Hyftor. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. W EPAR zwrócono uwagę na grupę pacjentów, którzy nie chcą lub nie kwalifikują się do leczenia laserowego lub chirurgicznego.

W badaniu rejestracyjnym NPC-12G-1 ujęte zostały kryteria wykluczenia, do których nie odnosi się Charakterystyka Produktu Leczniczego, obejmujące m.in.: przyjmowanie przez pacjentów leków hamujących mTOR, stosowanie miejscowo takrolimusu na zmianę naczyniakowłókniaka czy przyjmowanie przez kandydatów terapii laserowej lub chirurgicznej przed pierwszą rejestracją do badania. Może to wpływać na przenoszalność wyników pacjentów z badania rejestracyjnego na wyniki pacjentów włączonych do terapii na podstawie ChPL.

#### *Komentarz analityków:*

*Wg publikacji Frost 2015<sup>12</sup> pierwsze zmiany naczyniakowłókniaków pojawiają się między 3-4 r.ż. pacjenta. Wiek pacjentów został uwzględniony w kryteriach włączenia do badania, przy czym wzięły w nim udział jedynie osoby powyżej 6 r.ż. Lek Hyftor został również zarejestrowany dla populacji osób chorych powyżej 6 r.ż. przez Europejską Agencję Leków (EMA).*

---

<sup>12</sup> Frost M. et al. *Clinical management of tuberous sclerosis complex over the lifetime of a patient*, Pediatric Health, Medicine and Therapeutics 2015;6 139-146 [dostęp: 04.09.2023].

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego NPC-12G-1.

**Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	niskie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Podsumowanie:

Przeprowadzono ocenę jakości badania NPC-12G-1 z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

### 5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym NPC-12G-1 zastosowano komparator w postaci placebo. Wszystkie z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z naczyniakowłókniakami twarzy w przebiegu TSC zalecają stosowanie miejscowych inhibitorów mTOR, ponadto leczenie chirurgiczne lub laseroterapię. Aktualnie w Polsce substancje lecznicze refundowane dla pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stanowią jedynie działające ogólnostystemowo, doustne postaci leku.

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

#### Badanie NPC-12G-1:

- Jakość życia:
  - Zmiana całkowitego wyniku DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) i CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*) w stosunku do wartości wyjściowej [ramy czasowe: tydzień 4., 8., 12. oraz 4. po zakończeniu leczenia]. DLQI zastosowano u pacjentów w wieku 16 lat i starszych, a CDLQI u dzieci w wieku poniżej 16 lat.
- Wybrane zastępcze punkty końcowe oceniane w 4., 8., 12. tygodniu leczenia oraz w 4. tygodniu po jego zakończeniu:
  - Złożona poprawa w zakresie naczyniakowłókniaków oceniana za pomocą zdjęć przez IRC po 12 tygodniach od rozpoczęcia stosowania badanego leku – pierwszorzędowy punkt końcowy.
  - Złożona poprawa w zakresie naczyniakowłókniaków oceniana za pomocą zdjęć przez IRC.
  - Złożona poprawa w zakresie naczyniakowłókniaków oceniana przez badacza.
  - Poprawa wielkości naczyniakowłókniaków oceniana przez IRC i badacza.
  - Poprawa zaczerwienienia naczyniakowłókniaków oceniana przez IRC i badacza.

### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Hyftor.

---

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Nieliczna populacja: 30 uczestników badania otrzymało badaną interwencję.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu: 12 tygodni w trakcie podawania leku oraz 4 tygodnie po jego zakończeniu.
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na wyleczenie choroby.
- Niepewność związana z oceną punktu końcowego dotyczącego wielkości naczynek włośniaków – brak informacji odnośnie sposobu ich pomiaru w badaniu.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

Powyższe ograniczenia uniemożliwiają wykonanie modelowania farmakoekonomicznego.

### 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Hyftor u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z naczynek włośniaków twarzy występującymi w przebiegu stwardnienia guzowatego, oceniano w dwuramiennym, randomizowanym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem badania jest mała liczebność próby (62 pacjentów), krótki czas stosowania interwencji (12 tygodni) oraz bardzo krótki czas obserwacji po leczeniu (4 tygodnie).

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność leku Hyftor oceniano w randomizowanym badaniu rejestracyjnym (NPC-12G-1) oraz w badaniach wspierających NPC-12G-2 oraz OSD-001-001 z udziałem dorosłych i pediatrycznych pacjentów z naczyniakowłóknakiem twarzy. W głównym badaniu rejestracyjnym NPC-12G-1 udział wzięło 62 pacjentów (30 w grupie interwencji o 32 w grupie placebo), którzy po jego zakończeniu przeszli do długoterminowego badania NPC-12G-2 (w którym sumie brało udział 93 pacjentów). Z uwagi na to, iż badanie OSD-001-001 dotyczyło ustalenia odpowiedniej dawki leku, a liczebność grupy stosującej sirolimus w stężeniu 0,2% była niewielka (8 pacjentów), odstąpiono od jego opisu.

#### **Badanie NPC-12G-1**

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

#### Jakość życia

Średnie wyjściowe wyniki CDLQI (żel sirolimus 0,2%: 1,2; placebo: 0,8) i całkowite wyniki DLQI (2,1 vs. 2,4) były niskie i porównywalne między grupami leczenia. Zmiany od punktu początkowego do punktu końcowego były niewielkie (w zakresie między -1,1 a 0,6). Nie było istotnych różnic między sirolimusem a placebo.

#### Złożona poprawa w zakresie naczyniakowłóknaków oceniana przy użyciu zdjęć przez IRC po 12 tygodniach leczenia

W grupie interwencji badania rejestracyjnego znaczną poprawę w zakresie AF stwierdzono u 16,7% pacjentów w porównaniu do 0% uczestników w grupie placebo ( $p < 0,001$ ). Poprawę uzyskało 43,3% ( $p < 0,001$ ) osób stosujących żel z sirolimusem, natomiast w grupie placebo żaden pacjent nie uzyskał poprawy w badanym punkcie czasowym. W żadnej z badanych grup nie odnotowano pogorszenia w zakresie AF.

Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Odsetek pacjentów z danym stopniem poprawy w zakresie naczyniakowłóknaków w badaniu rejestracyjnym NPC-12G-1 po 12 tygodniach leczenia – ocena IRC**

Leczona grupa	Żel zawierający sirolimus 0,2%	Placebo
Liczba pacjentów	30	32
Stopień poprawy (%):		
Znaczna poprawa	16,7	0
Poprawa	43,3	0
Nieznaczna poprawa	36,7	15,6
Bez zmian	3,3	81,3
Nie oceniono	0	3,1

Źródło: EPAR Hyftor [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report .pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report.pdf) [dostęp: 23.08.2023] s.64.

#### Złożona poprawa w zakresie naczyniakowłóknaków w 4. i 8. tygodniu leczenia oraz w 4. tygodniu po jego zakończeniu w ocenie IRC

W ocenie IRC odsetek pacjentów, który osiągnął poprawę w zakresie naczyniakowłóknaków w porównaniu do placebo w 4. tygodniu leczenia wyniósł kolejno 20% (95%CI: 7,7; 38,6;  $p=0,01$ ) vs. 0% (95%CI: 0,0; 10,9). W 8. tygodniu leczenia 43,3% (95%CI: 25,5; 62,6;  $p < 0,001$ ) pacjentów stosujących sirolimus osiągnęło poprawę w zakresie AF, w porównaniu do grupy placebo 0% (95%CI: 0,0; 10,9). W 4. tygodniu po zakończeniu leczenia poprawę w zakresie naczyniakowłóknaków odnotowano u 10% pacjentów (95%CI: 2,1; 26,5;  $p=0,107$ ) w grupie interwencji vs. 0% (95%CI: 0,0; 10,9) w grupie placebo. U żadnego z pacjentów w obu grupach nie odnotowano pogorszenia w zakresie AF.

#### Złożona poprawa w zakresie naczyniakowłóknaków w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia oraz w 4. tygodniu po jego zakończeniu w ocenie badacza

---

Na podstawie oceny badacza, żel sirolimus prowadził do statystycznie istotnie większej poprawy w zakresie AF po 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Znaczną poprawę i poprawę odnotowano u 23,3% pacjentów otrzymujących żel sirolimus i 6,2% pacjentów otrzymujących placebo ( $p=0,002$ ). W 4. tygodniu odsetek pacjentów w grupie interwencji, który uzyskał poprawę wyniósł 10% ( $p=0,012$ ), w porównaniu do 6,3% w grupie placebo. Podobnie w tygodniu 8. w grupie stosującej żel z sirolimusem 13,3% ( $p=0,08$ ) pacjentów uzyskało poprawę, w porównaniu do 6,3% w grupie placebo. W 4. tygodniu po zakończeniu leczenia 6,7% ( $p=0,014$ ) uczestników w grupie interwencji uzyskało poprawę, natomiast w grupie placebo było to 3,1%.

#### Poprawa wielkości naczynek włókniaków w ocenie IRC i badacza

W 12. tygodniu zaobserwowano wyraźną poprawę lub poprawę w wielkości naczynek włókniaków u 60% pacjentów otrzymujących żel sirolimus 0,2% w porównaniu z 3% pacjentów otrzymujących placebo. Na podstawie oceny badacza, wyraźną poprawę lub poprawę w wielkości AF w 12. tygodniu zaobserwowano u 27% pacjentów w grupie interwencji w porównaniu z 6% pacjentów otrzymujących placebo. Różnice w leczeniu były istotne statystycznie.

#### Poprawa zaczerwienienia naczynek włókniaków w ocenie IRC oraz badacza

W 12. tygodniu wyraźną poprawę lub poprawę w zaczerwienieniu naczynek włókniaków zaobserwowano u 40% pacjentów otrzymujących żel sirolimus w porównaniu z 0% w przypadku placebo. Na podstawie oceny badacza, znaczna poprawa lub poprawa zaczerwienienia AF w 12. tygodniu wystąpiła u 23% pacjentów otrzymujących żel sirolimus w porównaniu do 3% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica w leczeniu była istotna statystycznie ( $p<0,05$ ) w 8. tygodniu, ale nie w pozostałych punktach czasowych.

### **Badanie NPC-12G-2**

#### Jakość życia

Średnie wyjściowe wyniki CDLQI i DLQI były niskie na początku badania (odpowiednio: 1,4 i 0,7), a wyniki dla poszczególnych punktów czasowych (4., 8., 12., 26., 39. i 52. tydzień) nie uległy zmianie od momentu rozpoczęcia leczenia.

#### Złożona poprawa w zakresie naczynek włókniaków w ocenie IRC

W ocenie IRC poprawa w zakresie AF uzyskana w grupie interwencji w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia wyniosła kolejno: 19,6%, 41,1% oraz 59,1%. Z kolei w 52. tygodniu od momentu rozpoczęcia badania poprawa ta wyniosła 78,2%.

#### Złożona poprawa w zakresie naczynek włókniaków w ocenie badacza

W ocenie badacza poprawa w zakresie AF uzyskana w grupie interwencji w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia wyniosła kolejno: 22%, 28,9% oraz 46,1%. W 52. tygodniu poprawa w zakresie naczynek włókniaków wyniosła 61%.

## **6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania**

### **Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR**

We wszystkich badaniach (głównym badaniu rejestracyjnym NPC-12G-1 oraz badaniach wspierających NPC-12G-2 oraz OSD-001-001) w sumie 132 pacjentów zostało poddanych działaniu żelu zawierającego sirolimus 0,2%. Ponieważ pacjenci z badania OSD-001-001 (mającego na celu ustalenie dawki) ostatecznie uczestniczyli w badaniu NPC-12G-1, a wszyscy pacjenci z badania NPC-12G-1 po jego zakończeniu przeszli do NPC-12G-2 (badanie długoterminowe), ogółem 98 indywidualnych pacjentów otrzymało 0,2% sirolimus w żelu w którymkolwiek z trzech badań.

Średnia czasu leczenia w badaniu NPC-12G-1 wyniosła 87,1 dni w grupie interwencji i 86,1 w grupie placebo, 731 dni w badaniu NPC-12G-2 oraz 85 dni w badaniu OSD-001-001.

Poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w głównym badaniu rejestracyjnym oraz dane uzupełniające pochodzące z badań wspierających dla 0,2% stężenia sirolimusu.



**Tabela 11. Ogólne podsumowanie zdarzeń niepożądanych; badania NPC-12G-1, NPC-12G-2 i OSD-001- 001**

	NPC-12G-1		NPC-12G-2	OSD-001-001	
	S0,2%	PBO	S0,2%	PBO	S0,2%
Liczba pacjentów	30	32	94	12	8
Pacjenci z:					
Jakiegokolwiek AE	27 (90%)	22 (68,8%)	92 (97,9%)	7 (58,3%)	7 (87,5%)
AE związane z leczeniem	22 (73,3%)	15 (46,9%)	72 (76,6%)	3 (25,0%)	7 (87,5%)
SAE	1 (3,3%)	0	9 (9,6%)	1 (8,3%)	1 (12,5%)
SAE związane z leczeniem	1 (3,3%)	0	0	0	0
AE prowadzące do śmierci	0	0	0	0	0
AE prowadzące do zakończenia leczenia (ang. discontinuation)	0	0	2 (2,1%)	0	0
Łagodne AE	19 (63,3%)	20 (62,5%)	40 (42,6%)	3 (25,0%)	4 (50,0%)
Umiarkowane AE	8 (26,7%)	2 (6,3%)	46 (48,9%)	4 (33,3%)	2 (25,0%)
Ciężkie AE	0	0	6 (6,4%)	0	1 (12,5%)
AE związane z podrażnieniem skóry	24 (80,0%)	15 (46,9%)	80 (85,1%)	NZ	NZ

S – sirolimus

PBO – placebo

SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

NZ – nie zgłoszono

Źródło: EPAR Hyftor [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report_.pdf), s.82 [dostęp: 21.08.2023].

Przy porównywaniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych w różnych badaniach należy zwrócić uwagę, iż NPC-12G-2 było badaniem długoterminowym ze średnim czasem trwania leczenia wynoszącym do 2 lat, podczas gdy pozostałe 2 badania trwały ok. 12 tygodni.

#### Badanie NPC-12G-1

W badaniu NPC-12G-1 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: suchość skóry i podrażnienie w miejscu aplikacji (po 37%) oraz świąd (23%). Częstość występowania tych zdarzeń była zwykle wyższa w przypadku sirolimusu niż placebo, chociaż odnotowano wysoką częstość występowania podrażnienia w miejscu podania w grupie placebo wynoszącą 28%.

Najczęściej zgłaszane w obu grupach zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stanowiły: suchość skóry (36,7% sirolimus vs 12,5% placebo), podrażnienie w miejscu aplikacji (36,7% sirolimus vs 28,1% placebo) oraz świąd (16,7% sirolimus vs 12,5% placebo).

Nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, wszystkie zdarzenia niepożądane były łagodne (ok. 63% dla obu grup) lub umiarkowane (26,7% dla sirolimusu i 6,3% dla placebo).

Zgłoszono 2 poważne zdarzenia niepożądane (SAE) w grupie sirolimusu, oba wystąpiły u tego samego pacjenta. Były to: krwotok z żołądka (uznany za niezwiązany z leczeniem) oraz ostre zapalenie trzustki (uznane przez badacza za związane z leczeniem).

#### Badanie NPC-12G-2

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym zgłaszanym w badaniu było zapalenie nosa i gardła (52%), a następnie suchość skóry (37%), trądzik (35%) oraz podrażnienie w miejscu aplikacji (31%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były podrażnienie w miejscu aplikacji (31%), suchość skóry (28%) i trądzik (20%).

Ciężkie AE zgłoszono u 6 pacjentów (mykoplazmatyczne zapalenie płuc, utrata przytomności, obrzęk mózgu, odma opłucnowa, embolizacja terapeutyczna i kalozotomia), z czego żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem. Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu odnotowano u 49% pacjentów – najczęstszymi AE o umiarkowanym nasileniu były zapalenie nosogardzieli (19%), grypa (14%), suchość skóry (12%) oraz trądzik (11%).

#### Badanie OSD-001-001



Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 58,3% w grupie placebo, 75% dla sirolimusu 0,05% oraz 87,5% dla stężeń 0,1% i 0,2%, co sugeruje wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wraz ze wzrostem stężenia sirolimusu. U pacjentów otrzymujących sirolimus 0,2%, najczęściej zgłaszanymi AE były suchość skóry (50%) oraz trądzikowe zapalenie skóry (37,5%). Jeden pacjent leczony sirolimusem 0,2% zgłosił ciężkie AE (odma płucnowa), zdarzenie to nie zostało uznane za związane z leczeniem.

## **Informacje z ChPL**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia dotyczące podrażnienia skóry, w tym podrażnienie w miejscu podania (34,7%), suchość skóry (33,7%), trądzik (19,4%) i świąd (11,2%). Zdarzenia te miały na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane, nie były ciężkie i nie prowadziły do przerwania leczenia.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono poniżej wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zdefiniowanej przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),
- częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 12. Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie spojówek Zapalenie mieszków włosowych Czyrak Łupież pstry
Zaburzenia oka		Podrażnienie oka Rumień powieki Przekrwienie oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Dyskomfort w nosie
Zaburzenia żołądka i jelit		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Suchość skóry Świąd Trądzik	Niedotłuszczenie skóry Zapalenie skóry Kontaktowe zapalenie skóry Trądzikowe zapalenie skóry Torbiel skóry Wyprysk Grudki Reakcja nadwrażliwości na światło Wysypka ze świądem Łojotokowe zapalenie skóry Pośloneczne zapalenie skóry Pokrzywka Skóra pergaminowa Rumień Wysypka Złuszczenie skóry Podrażnienie skóry Krwawienie do skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Podrażnienie w miejscu podania	Krwawienie w miejscu podania Parestezje w miejscu podania Obrzęk w miejscu podania

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Otarcie skóry

Źródło: ChPL Hyftor [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information_pl.pdf), s.6 [dostęp: 21.08.2023].

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>13</sup>, na dzień 18.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Hyftor.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>14</sup> na dzień 18.01.2024 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hyftor. Zidentyfikowano 22 przypadki działań niepożądanych, z czego 2 dotyczyły ciężkich przypadków (w tym brak zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (12);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podana (8);
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (8);
- zakażenia i zarażenia (2);
- zaburzenia oka (1);
- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (1).

W bazie EudraVigilance<sup>15</sup> do dnia 18.01.2024 r. odnotowano 6 014 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnej sirolimus. Wymienione działania niepożądane dotyczą każdej postaci leku, również postaci doustnej. W związku z brakiem możliwości wyłonienia działań niepożądanych dotyczących jedynie miejscowego zastosowania substancji, a więc odpowiedniego dla ocenianej technologii Hyftor, odstąpiono od analizy danych przedstawionych w bazie EudraVigilance.

W bazie VigiAccess<sup>16</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 18.01.2024 r. odnotowano 12 205 przypadki działań niepożądanych dla substancji czynnej sirolimus. Wymienione działania niepożądane dotyczą każdej postaci leku, również postaci doustnej. W związku z brakiem możliwości wyłonienia działań niepożądanych dotyczących jedynie zastosowania miejscowego substancji, a więc odpowiedniego dla ocenianej technologii Hyftor, odstąpiono od analizy danych przedstawionych w bazie VigiAccess.

## **6.3 Podsumowanie siły interwencji**

### Podsumowanie skuteczności:

Skuteczność leku Hyftor oceniano głównie w badaniu rejestracyjnym NPC-12G-1 oraz w badaniu wspierającym NPC-12G-2. Wyniki CDLQI i DLQI w obu badaniach były niskie. W badaniu NPC-12G-1 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sirolimusem a placebo, natomiast wyniki w poszczególnych punktach czasowych badania wspomagającego (4.,8.,12.,26.,39. i 52. tydzień) nie uległy zmianie od momentu rozpoczęcia leczenia. W obu badaniach nie stwierdzono wpływu interwencji na jakość życia.

W 12. tygodniu zaobserwowano wyraźną poprawę lub poprawę w wielkości naczynek w grupie sirolimusu w porównaniu z placebo (60% vs. 3%). Podobne wyniki uzyskano w ocenie poprawy zaczerwienienia AF, w 12. tygodniu badania, którą w ocenie IRC zaobserwowano u 40% pacjentów stosujących żel sirolimus 0,2% w porównaniu do 0% w grupie placebo.

W ocenie IRC znaczną poprawę i poprawę w zakresie AF po 12 tygodniach leczenia, w grupie interwencji badania rejestracyjnego, stwierdzono u 60% pacjentów w porównaniu do 0% uczestników w grupie placebo ( $p < 0,001$ ). W żadnej z badanych grup nie odnotowano pogorszenia w zakresie AF. Podobnie w pozostałych badanych ramach czasowych odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę w zakresie naczynek w 4. i 8. tygodniu leczenia oraz 4. tygodniu po jego zakończeniu wyniósł kolejno 20%, 43,3% oraz 10% w porównaniu do grupy placebo, w której nie uzyskano żadnej poprawy. Na podstawie oceny badacza żel sirolimus, 0,2% prowadził do statystycznie istotnie większej poprawy w zakresie AF po 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Należy podkreślić, że wyniki uzyskane przez badacza w 4. i 8. tygodniu leczenia oraz 4. tygodniu po jego zakończeniu

<sup>13</sup> <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 18.01.2024].

<sup>14</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 18.01.2024].

<sup>15</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 18.01.2024].

<sup>16</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 18.01.2024].

---

były niższe dla sirolimusu w porównaniu z wynikami oceny IRC i sugerują, że żel działa tak długo, jak jest stosowany. W związku z powyższym brak dowodów na to, że lek prowadzi do wyleczenia.

Podsumowanie bezpieczeństwa:

Główne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania żelu sirolimus 0,2% pochodzą z badania rejestracyjnego NPC-12G-1. Jakikolwiek AE zgłoszono u 90% pacjentów w grupie interwencji (vs 69% w grupie placebo). Objawy najczęściej zgłaszane przez pacjentów były łagodne do umiarkowanych i miały charakter dermatologiczny, występując w miejscu aplikacji lub w jego pobliżu.

Częstość występowania łagodnych AE była podobna w obu grupach (ok.63%), natomiast AE o umiarkowanym nasileniu występowały częściej w grupie sirolimusu (26,7% vs 6,3%). Nie odnotowano ciężkiego AE z żadnej z grup.

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w obu grupach leczenia stanowiły: suchość skóry (36,7% sirolimus vs 12,5% placebo), podrażnienie w miejscu aplikacji (36,7% sirolimus vs 28,1% placebo) oraz świąd (16,7% sirolimus vs 12,5% placebo).

Zgłoszono 2 ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie sirolimusu, oba wystąpiły u tego samego pacjenta. Były to: krwotok z żołądka (uznany za niezwiązany z leczeniem) oraz ostre zapalenie trzustki (uznane przez badacza za związane z leczeniem). W żadnej z grup nie odnotowano AE prowadzącego do zakończenia leczenia lub śmierci.

Profil zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które wystąpiły we wspierającym długoterminowym badaniu OSD-001-001 był podobny do AE zgłaszanych w głównym badaniu rejestracyjnym. Dotyczyły one najczęściej zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, takich jak podrażnienie w miejscu aplikacji (31%), suchość skóry (28%) oraz trądzik (20%).

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Oszacowano roczny koszt terapii produktem leczniczym Hyftor.
- W ChPL produktu leczniczego Hyftor nie umieszczono informacji odnośnie zalecanego czasu trwania terapii. W związku z powyższym oszacowano również koszt leku przy możliwej maksymalnej długości trwania leczenia. W celu oszacowania maksymalnej długości trwania terapii uwzględniono przewidywaną długość życia dla mieszkańców Polski wg danych GUS<sup>17</sup> (średnia ważona dla kobiet i mężczyzn ok. 77,4 lata) oraz założono początek leczenia w wieku 6 lat.
- Produkt leczniczy Hyftor dostępny jest w opakowaniu 10 g.
- Zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL zalecana dawka to 125 mg żelu na 50 cm<sup>2</sup> zmiany na twarzy, dwa razy na dobę.
- Zakładając zużycie wg zalecanego dawkowania (oraz dawkowania zastosowanego w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Hyftor), jedno opakowanie powinno wystarczyć na ok. 40 dni terapii. Należy jednak zwrócić uwagę, iż zgodnie z ChPL Hyftor, należy wyrzucić tubę i wszelkie pozostałości żelu po 4 tygodniach od otwarcia.
- W związku z brakiem informacji w ChPL odnośnie zalecanej długości terapii oraz wyniki badania sugerujące spadek skuteczności już po 4 tygodniach od zakończenia stosowania żelu, założono terapię ciągłą.
- Na czas pobierania danych [redacted]  
[redacted] Założono, że jest to cena hurtowa netto.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 16.01.2024 r.

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 13. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [redacted] [PLN]	[redacted]	Tabela nr 011/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-16
Cena Hyftoru za 10 g (1 opakowanie) [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### 7.2.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów rocznych terapii lekiem Hyftor oraz kosztów w horyzoncie dożywotnym.

Tabela 14. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Koszt żelu na 28 dni [PLN]	Koszt roczny [PLN]
[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

<sup>17</sup> Trwanie życia w 2022 roku. GUS, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> [dostęp: 04.09.2023].

**Tabela 15. Oszacowanie kosztów terapii w horyzoncie dożywnym**

Oczekiwana długość życia pacjentów [lata]	Maksymalna długość trwania terapii [lata]	Koszt w horyzoncie dożywnym [PLN]
77,4	71,4	

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

Koszt roczny leku oszacowano przy założeniu, że chory zużywa jedną tubę (10 g) w ciągu 28 dni. Przeciętny roczny koszt w przeliczeniu na pacjenta wynosi około [redacted] PLN, natomiast koszt terapii w horyzoncie dożywnym wynosi około [redacted] PLN. Należy zwrócić uwagę, że wyniki te są związane ze znaczną niepewnością wynikającą z ilością zużywanego żelu w okresie 28 dni (możliwe większe zużycie) oraz z długością czasu trwania terapii (możliwy krótszy czas terapii).

### 7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Hyftor we wskazaniu do stosowania w leczeniu naczyńniakowłóknika twarzy w przebiegu stwardnienia guzowego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 22.08.2023 roku, a zaktualizowano w dniu 17-18.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Hyftor, sirolimus, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania sirolimusu w leczeniu naczyńniakowłóknika w przebiegu stwardnienia guzowego. Do przeglądu systematycznego włączono analizę ekonomiczną autorstwa Thomas i in. z 2023 r<sup>18</sup>. Charakterystykę metodyki oraz wyniki odnalezionej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Autor, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
A.Thomas 2023	<p><u>Populacja:</u> pacjenci w wieku 6 lat i starsi z naczyńniakowłóknikiem w przebiegu stwardnienia guzowego.</p> <p><u>Typ analizy:</u> BIA.</p> <p><u>Modele symulacji kosztów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowity wpływ na budżet.</li> </ul>	Brak	<p><b><u>Szacowany 3-letni wpływ na budżet:</u></b></p> <p>Ubezpieczenie komercyjne: 287 450 USD (≈1,1 mln PLN); PMPM: 0,02 USD (≈0,08 PLN)</p> <p>Medicaid: 242 208 USD (≈1 mln PLN); PMPM: 0,02 USD (≈0,08 PLN)</p>

<sup>18</sup> A. Thomas, A.A. Hebert, S. Bhattacharya et al., *Topical Sirolimus 0,2% Gel for Treatment of Facial Angiofibroma Associated with Tuberous Sclerosis Complex in the United States: A Budget Impact Analysis*, Nobelpharma Americas. 2023 [dostęp: 17.01.2024 r.].

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Budżet na członka na miesiąc (ang. <i>per member per month</i>, PMPM).</li> </ul> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 1-3 lat oraz 5 lat.</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spis ludności Stanów Zjednoczonych pochodzący z rządowej Agencji United States Census Bureau – dane dotyczące statusu ubezpieczenia zdrowotnego dla pacjentów z grup wiekowych 6-12 lat, 12-64 lata, ≥64 lat, korzystających z ubezpieczenia komercyjnego, Medicaid oraz Medicare w USA.</li> <li>TSC Alliance (<i>Tuberous Sclerosis Complex Alliance</i>).</li> <li>Publikacja naukowa: Boggarapu S. et al., <i>Characterization and management of facial angiofibroma related to tuberous sclerosis complex in the United States: retrospective analysis of the natural history database</i>, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022, 17: 355.</li> </ul>		<p>Medicare: 403 693 USD (≈1,6 mln PLN); PMPM: 0,03 USD (≈0,1 PLN)</p> <p><b><u>Szacowany wpływ na budżet w horyzoncie 5-letnim:</u></b></p> <p>Ubezpieczenie komercyjne: 289 217 USD (≈1,2 mln PLN); PMPM: jw.</p> <p>Medicaid: 243 698 USD (≈1 mln PLN); PMPM: jw.</p> <p>Medicare: 406 175 USD (≈1,6 mln PLN); PMPM: jw.</p> <p><b><u>Komentarz do analizy:</u></b></p> <p>W modelu nie uwzględniono kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, ponieważ w badaniach klinicznych dotyczących sirolimusu nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.</p>
--	--	--	---

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

#### Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną publikację będącą analizą wpływu na budżet (Thomas 2023). W odnalezionej analizie z USA wyliczono szacowany 3-letni wpływ na budżet wprowadzenia żelu z sirolimusem, który wyniósł 287,45 USD (≈1,2 tys. PLN) w przypadku ubezpieczenia komercyjnego; 242,20 USD (≈978 PLN) dla Medicaid oraz 403,69 USD (≈1 6 tys. PLN) dla Medicare. Z kolei oszacowany wpływ na budżet w horyzoncie 5-letnim wyniósł 289,21 USD (≈1,2 tys. PLN) dla ubezpieczenia komercyjnego; 243,69 USD (≈984 PLN) dla Medicaid oraz 406,17 USD (≈1,6 tys. PLN) w przypadku Medicare. Stwierdzono, że wprowadzenie żelu z sirolimusem 0,2% będzie miało niewielki wpływ na amerykańskie plany budżetowe.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Hyftor (sirolimus) we wskazaniu do stosowania w leczeniu naczyń i guzów twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.08.2023, a zaktualizowano w dniu 17.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Hyftor i sirolimus. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 17. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja/ rok/kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania</b>  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10883">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10883</a>	Leczenie naczynekowłóknika w przebiegu stwardnienia guzowatego u osób w wieku 6 lat i starszych.	W trakcie	Przewidywana data publikacji: 18.09.2024 r.
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2023, Niemcy</b>  <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1003/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1003/</a>	Leczenie naczynekowłóknika w przebiegu stwardnienia guzowatego u osób w wieku 6 lat i starszych.	W trakcie	Rozpoczęcie procedury: 1.10. 2023 r.  Przewidywana data publikacji oceny korzyści i rozpoczęcia procedury pisemnych uwag: 2.01.2024 r. Podjęcie decyzji: koniec marca 2024 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Hyftor (sirolimus) znaleziono jedynie informację o trwających ocenach w Wielkiej Brytanii i Niemczech.

## 7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przeciętny roczny koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniósł około [redacted] PLN. Koszt terapii w horyzoncie dożywotnim, przy oczekiwanej średniej długości życia pacjentów wynoszącej 77,4 lat oraz terapii ciągłej wyniósł natomiast około [redacted] PLN. Należy jednak podkreślić, iż wyniki te są związane ze znaczną niepewnością wynikającą z poczynionymi założeniami odnośnie ilości zużywanego leku oraz długością czasu trwania terapii.

### Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną publikację będącą analizą wpływu na budżet (Thomas 2023). W odnalezionej analizie z USA wyliczono szacowany 3-letni wpływ wprowadzenia żelu z sirolimusem na budżet państwa, który wyniósł 287,45 USD (≈1,2 tys. PLN) w przypadku ubezpieczenia komercyjnego; 242,20 USD (≈978 PLN) dla Medicaid oraz 403,69 USD (≈1 6 tys. PLN) dla Medicare. Z kolei oszacowany wpływ na budżet w horyzoncie 5-letnim wyniósł 289,21 USD (≈1,2 tys. PLN) dla ubezpieczenia komercyjnego; 243,69 USD (≈984 PLN) dla Medicaid oraz 406,17 USD (≈1,6 tys. PLN) w przypadku Medicare. Stwierdzono, że wprowadzenie żelu z sirolimusem 0,2% będzie miało niewielki wpływ na amerykańskie plany budżetowe.

Odnaleziono również 2 informacje o trwających ocenach ws. rekomendacji refundacyjnych w Wielkiej Brytanii i Niemczech.



---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Nieliczna populacja (62 pacjentów, z czego 30 otrzymało badaną interwencję).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (12 tygodni w trakcie podawania leku oraz 4 tygodnie po jego zakończeniu) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na wyleczenie choroby.
- Niepewność związana z oceną punktu końcowego dotyczącego wielkości naczyneków – brak informacji odnośnie sposobu ich pomiaru.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie zostało przeprowadzone w Polsce (ośrodki badawcze znajdowały się wyłącznie w Japonii).
- Brak przedstawicieli rasy białej w badaniu.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (3000) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- Oszacowany roczny koszt leku obarczony jest znaczną niepewnością.

### 8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne, krótki czas obserwacji, brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na wyleczenie choroby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 6 lat i starsze, z naczynekowłóknikiem twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Jakość życia: zmiana całkowitego wyniku DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) i CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*) w stosunku do wartości wyjściowej [ramy czasowe: tydzień 4, 8, 12 oraz 4 tydzień po zakończeniu badania]. DLQI zastosowano u pacjentów w wieku 16 lat i starszych, a CDLQI u dzieci w wieku poniżej 16 lat.
- Inne (wybrane) punkty końcowe:
  - Złożona poprawa w zakresie naczynekowłókników oceniana za pomocą zdjęć przez IRC po 12 tygodniach po rozpoczęciu stosowania badanego leku – pierwszorzędowy punkt końcowy;
  - Złożona poprawa w zakresie naczynekowłókników oceniana za pomocą zdjęć w 4, 8, 12 tygodniu badania oraz w 4 tygodniu po jego zakończeniu;
  - Poprawa wielkości naczynekowłókników w 4, 8, 12 tygodniu badania oraz w 4 tygodniu po jego zakończeniu;
  - Poprawa zaczerwienienia naczynekowłókników w 4, 8, 12 tygodniu badania oraz w 4 tygodniu po jego zakończeniu.

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.
- Oczekiwana złożona poprawa w zakresie naczynekowłókników po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.
- Oczekiwana poprawa wielkości naczynekowłókników po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.
- Oczekiwana poprawa zaczerwienienia naczynekowłókników po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

## 10. PIŚMIENICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

- Wataya-Kaneda M. 2017** Wataya-Kaneda M. et al. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex, *Jama Dermatol.*, 2017;153(1):39-48, <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2580304> [dostęp: 19.01.2024].
- Wataya-Kaneda M. 2018** Wataya-Kaneda M. et al. Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex, *Jama Dermatol.*, 2018;154(7):781-788, <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2681855> [dostęp: 19.01.2024].

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ITSCCG 2021** International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group, <https://www.pedneur.com/action/showPdf?pii=S0887-8994%2821%2900151-X> [dostęp: 17.01.2024].
- G-BA 2023** Gemeinsamer Bundesausschuss, Niemcy, 2023 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1003/> [dostęp: 18.01.2024].
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10883> [dostęp: 18.01.2024].
- Thomas A. 2023** A. Thomas, A.A. Hebert, S. Bhattacharya et al., Topical Sirolimus 0,2% Gel for Treatment of Facial Angiofibroma Associated with Tuberous Sclerosis Complex in the United States: A Budget Impact Analysis, *Nobelpharma Americas*. 2023 [dostęp: 17.01.2024 r.]
- TSA 2019** Tuberous Sclerosis Association, <https://tuberous-sclerosis.org/wp-content/uploads/2019/10/SummaryofUKguidelinesformanagingTSCFINAL.pdf> [dostęp: 17.01.2024].
- TSCA 2021** Tuberous Sclerosis Complex Alliance, <https://www.tscalliance.org/wp-content/uploads/2022/01/2021-TSC-Diagnostic-Criteria-Surveillance-and-Management-Recommendations.pdf> [dostęp: 17.01.2024].

### Pozostałe publikacje

- AOTMiT 109/2019** ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u\\_15\\_138\\_190415\\_o\\_109\\_sirolimusum\\_off\\_label\\_cykl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_138_190415_o_109_sirolimusum_off_label_cykl.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- AOTMiT 143/2014** ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/124/ORP/U\\_20\\_318\\_140602\\_opinia\\_143\\_sirolimus\\_off\\_label\\_art\\_40.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/124/ORP/U_20_318_140602_opinia_143_sirolimus_off_label_art_40.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- AOTMiT 144/2016** ORP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2016 z dnia 16 maja 2016 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/124/ORP/U\\_15\\_184\\_20160516\\_opinia\\_144\\_sirolimus\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/124/ORP/U_15_184_20160516_opinia_144_sirolimus_off_label.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- AOTMiT 45/2022** ORP Opinia Rady Przejrzystości nr 45/2022 z dnia 14 marca 2022 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U\\_11\\_74\\_14032022\\_o\\_45\\_sirolimusum\\_off\\_label\\_cykl\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_11_74_14032022_o_45_sirolimusum_off_label_cykl_zacz.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- AOTMiT RP 81/2014** Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2014 z dnia 24 marca 2014 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/002/REK/RP\\_81\\_2014\\_Votubia\\_15042014.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/REK/RP_81_2014_Votubia_15042014.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- AOTMiT 002/2014** SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2014 z dnia 24 marca 2014 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/002/SRP/U\\_10\\_143\\_140324\\_stanowisko\\_90\\_wniosek\\_Votubia\(ewerolimus\)\\_bazowe.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/SRP/U_10_143_140324_stanowisko_90_wniosek_Votubia(ewerolimus)_bazowe.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- AOTMiT 90/2014** SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2014 z dnia 24 marca 2014 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/002/SRP/U\\_10\\_143\\_140324\\_stanowisko\\_90\\_wniosek\\_Votubia\(ewerolimus\)\\_bazowe.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/SRP/U_10_143_140324_stanowisko_90_wniosek_Votubia(ewerolimus)_bazowe.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- AOTMiT 91/2014** SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2014 z dnia 24 marca 2014 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/002/SRP/U\\_10\\_143\\_140324\\_stanowisko\\_91\\_wniosek\\_Votubia\(ewerolimus\)\\_5909990900626.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/SRP/U_10_143_140324_stanowisko_91_wniosek_Votubia(ewerolimus)_5909990900626.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- AOTMiT 91/2014** SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2014 z dnia 24 marca 2014 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/002/SRP/U\\_10\\_143\\_140324\\_stanowisko\\_92\\_wniosek\\_Votubia\(ewerolimus\)\\_5909990900565.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/002/SRP/U_10_143_140324_stanowisko_92_wniosek_Votubia(ewerolimus)_5909990900565.pdf) [dostęp: 22.08.2023].
- Baza Demografia, GUS** <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 04.09.2023].
- Biomedtracker** <https://www.biomedtracker.com/IndicationReport.cfm?IndID=2719>, [dostęp: 22.08.2023].
- ChPL Hyftor** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyftor [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 21.08.2023].
- ClinicalTrials** <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 24.08.2023].

<b>EPAR Hyftor</b>	European Public Assessment Report Hyftor <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report_.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report_.pdf</a> [dostęp: 21.08.2023].
<b>EudraVigilance</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html</a> [dostęp: 18.01.2024].
<b>FDA FAERS</b>	FDA Adverse Event Reporting System, <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp: 18.01.2024].
<b>Frost 2015</b>	Frost M. et al. <i>Clinical management of tuberous sclerosis complex over the lifetime of a patient</i> , Pediatric Health, Medicine and Therapeutics 2015;6 139-146 [dostęp: 04.09.2023].
<b>GBD</b>	GBD, Disability Weights, <a href="https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights">https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights</a> [dostęp: 25.01.2024].
<b>Koenig 2018</b>	Koenig M.K. et al. <i>Efficacy and Safety of Topical Rapamycinin Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex</i> Jama Dermatol. 2018, <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2682034">https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2682034</a> [dostęp: 31.08.2023].
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 11.12.2024</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych</a> [dostęp: 17.01.2024].
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 20.06.2023</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.06.2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r</a> [dostęp: 23.08.2023].
<b>Trwanie życia w 2022, GUS</b>	Trwanie życia w 2022 roku. GUS, <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html</a> [dostęp: 04.09.2023].
<b>TSCi</b>	Konsorcjum stowarzyszeń chorych na stwardnienie guzowate ( <i>Tuberous Sclerosis Complex International</i> ) <a href="https://www.tscinternational.org/what-is-tsc/">https://www.tscinternational.org/what-is-tsc/</a> [dostęp: 31.10.2023].
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa">https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa</a> [dostęp: 18.01.2024].
<b>VigiAccess</b>	WHO VigiAccess Database <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 18.01.2024].

---

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Fragmenty EPAR

#### **Disease or condition**

*Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant genetic disorder, caused by mutations in the TSC genes TSC1 and TSC2, which code for the proteins hamartin and tuberlin, respectively (Rosset 2017). The mutations lead to constitutive activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway, resulting in abnormal proliferation, differentiation, and migration of cells (Fogel 2015). This causes the appearance of benign tumours, so-called hamartomas, in different tissues and organs which can, through their continued growth, damage the affected tissues/organs.*

#### **Epidemiology**

*Prevalence of TSC in Europe is estimated as 1 in 25,000 to 1 in 11,300 (National Organization for Rare Disorders, NORD 2019).*

#### **Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis**

*The onset of signs and symptoms of TSC is typically shortly after birth. The signs, symptoms, and severity of TSC vary greatly between patients, in part due to the question which organ systems are affected and how strongly, from patients being symptom-less to patients in whom hamartomas lead to organ obstruction and haemorrhage and affect organ function (NORD 2019). Nearly all patients with TSC develop skin abnormalities, including angiofibromas (AFs), hypomelanotic macules, shagreen patches, fibrous plaques, and ungula fibromas. AF presents as small papules or red spots primarily on the face, often in a butterfly pattern, and may first appear in patients aged 3 to 5 years. Untreated, the lesions increase in size and number over time and through adolescence. In adulthood, the lesions tend to be stable or to grow more slowly. Facial AFs do not affect physiological functioning. However, case studies of patients with serious disfigurement and impaired physiological functions of breathing, eating, speaking, or vision, have been reported (Earnest 2003; Kacerovska 2012). Thus, although facial AFs are benign they may have a considerable psychological impact on patients, causing emotional distress and social isolation/marginalisation, as well as physiological impact in some patients (Knoepfel 2014). In 2012, the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference developed revised diagnostic criteria for TSC, including 11 major and six minor features. The dermatological features outlined in these criteria include AF, fibrous cephalic plaques, hypopigmented macules, unguinal fibromas, and shagreen patches (major) as well as Confetti skin lesions (minor). Hypopigmented macules are seen at birth, while facial AF, fibrous cephalic plaques, and shagreen patches are observed beginning in early childhood. Ungual fibromas manifest during adolescence or adulthood.*

#### **Management**

*The direct implication of the mTOR pathway in the TSC pathogenesis has prompted the use of mTOR inhibitors to palliate skin and systemic manifestations. However apart from mTOR inhibitor use, the existing treatment options are invasive and painful and include dermabrasion, laser therapy, excision of lesions, radiofrequency ablation, and electrocoagulation (Salido-Vallejo 2014b). These modalities can yield good results, especially with severe facial AFs, but they also carry the risk of complications from general anaesthesia, as well as hypertrophic scars, pigmentation disorders, and postoperative infections. AF tends to recur after treatment cessation (Schwartz 2007). Topical sirolimus was started to be used for the treatment of AF after early reports on improvements in AF as 'side-effect' of oral sirolimus treatment. Given that no commercialised topical sirolimus preparations exist in Europe or North America, compounds of different concentrations have generally been developed by crushing and sifting commercially available sirolimus tablets (Rapamune), later also by using sirolimus in powder form.*

## 11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w leczeniu naczynekowłókniaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowego u dorosłych oraz dzieci od i młodzieży w wieku 6 lat i starszych

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>Tuberous Sclerosis Association</b></p> <p><b>TSA 2019</b></p> <p><b>Wielka Brytania</b></p> <p><a href="https://tuberous-sclerosis.org/wp-content/uploads/2019/10/SummaryofUKguidelinesformanagingTSCFINAL.pdf">https://tuberous-sclerosis.org/wp-content/uploads/2019/10/SummaryofUKguidelinesformanagingTSCFINAL.pdf</a></p>	<p><u>Facial angiofibromas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>treat facial angiofibromas with topical mTOR inhibitors or laser;</i></li> <li>• <i>Consider surgical excision for larger solitary lesions.</i></li> </ul>
<p><b>International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group</b></p> <p><b>ITSCCG 2021</b></p> <p><b>Międzynarodowe</b></p> <p><a href="https://www.pedneur.com/act ion/showPdf?pii=S0887-8994%2821%2900151-X">https://www.pedneur.com/act ion/showPdf?pii=S0887-8994%2821%2900151-X</a></p>	<p><u>Management recommendations for individuals with newly suspected or newly diagnosed TSC:</u>  <i>Appropriate for large or disfiguring lesions and for lesions prone to bleeding or a source of pain:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>mTOR inhibitors (mTORi);</i></li> <li>• <i>pulsed-dye or ablative lasers;</i></li> <li>• <i>surgical excision.</i></li> </ul> <p><u>Ongoing surveillance and management recommendations for individuals previously diagnosed with TSC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>topical sirolimus (Category 1);</i></li> <li>• <i>systemic mTORi (taking for other manifestations related toTSC) (Category 1) – the risk-benefit ratio of a systemic mTORi generally excludes their use for TSC skin lesions alone; evidence is currently lacking to demonstrate an additive benefit of topical sirolimus (rapamycin) in patients on systemic therapy;</i></li> <li>• <i>surgical approaches (Category 2B);</i></li> <li>• <i>pulsed-dye or ablative lasers</i></li> </ul> <p><i>Recommendation Categories and Descriptions</i>  1 – Based upon high-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate  2A – Based upon lower-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate  2B – Based upon lower-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate  3 – Based upon any level of evidence, a consensus on appropriate intervention cannot be reached</p>
<p><b>Tuberous Sclerosis Complex Alliance</b></p> <p><b>TSCA 2021</b></p> <p><b>Międzynarodowe</b></p> <p><a href="https://www.tscalliance.org/wp-content/uploads/2022/01/2021-TSC-Diagnostic-Criteria-Surveillance-and-Management-Recommendations.pdf">https://www.tscalliance.org/wp-content/uploads/2022/01/2021-TSC-Diagnostic-Criteria-Surveillance-and-Management-Recommendations.pdf</a></p>	<p><u>Surveillance and management recommendations for patients already diagnosed with definite or possible TSC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>topical mTOR inhibitor – for flat or minimally elevated lesions;</i></li> <li>• <i>surgical approaches – consider if lesions do not improve, or if earlier intervention is indicated and for protuberant lesions,</i></li> </ul>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 19. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących sirolimusu w leczeniu naczyń i owłókniaka twarzy w przebiegu stwardnienia guzowatego

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	Tuberous Sclerosis Complex: Facial Angiofibroma Skin Cream (NCT01853423)	I	Zakończone	Nie określono	10.2013	05.2016	07.2016	11	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01853423?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01853423?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=2</a>	Brak
NIE	Topical Rapamycin to Erase Angiofibromas in TSC (Treatment) (NCT01526356)	II	Zakończone	Nie określono	03.02.2012	26.10.2020	26.10.2020	179	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01526356?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01526356?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=3</a>	26.10.2020
bd	Topical Rapamycin and Calcitriol for Angiofibroma of Tuberous Sclerosis (NCT03140449)	III	Zakończone	Nie określono	05.09.2013	07.11.2016	25.04.2017	52	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03140449?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03140449?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=4</a>	Brak
bd	Dose-Ranging Efficacy and Safety Study of Topical Rapamycin Cream for Facial Angiofibroma Associated With Tuberous Sclerosis Complex (NCT03826628)	II/III	Zakończone	Nie określono	28.07.2019	01.09.2022	01.09.2022	107	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03826628?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03826628?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=5</a>	14.08.2023
bd	Topical Sirolimus Ointment for Cutaneous Angiofibromas in Subjects With Tuberous Sclerosis Complex (NCT03363763)	II	Zakończone (ang. terminated)	Nie określono	12.04.2017	14.03.2023	14.03.2023	24	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363763?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363763?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=6</a>	Brak



Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	Long-term Trial of Topical Sirolimus to Angiofibroma in Patient With Tuberous Sclerosis Complex (NCT02634931)	III	Zakończone	Nie określono	12.2015	10.2018	10.2018	94	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634931?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=7">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634931?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=7</a>	Brak
bd	Phase III Trial of Topical Formulation of Sirolimus to Skin Lesions in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC) (NCT02635789)	III	Zakończone	Nie określono	12.2015	10.2016	10.2016	62	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635789?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=8">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635789?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=8</a>	Brak
bd	Topical Rapamycin Therapy to Alleviate Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and Neurofibromatosis I (NF1) (NCT01031901)	I	Zakończone	Nie określono	12.2009	02.2011	06.2011	52	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031901?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=9">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031901?term=sirolimus&amp;cond=%22Angiofibroma%22&amp;draw=2&amp;rank=9</a>	Brak

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 24.08.2023].

## 11.4. Strategia wyszukiwania

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Hyftor w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sirolimus OR Hyftor	4404
#2	angiofibroma OR angiofibromas	44
#3	"tuberous sclerosis complex" OR "tuberous sclerosis" OR "TSC"	800
#4	1# AND #2 AND #3	30

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Hyftor w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 116 625
#2	sirolimus OR Hyftor	26 490
#3	angiofibroma OR angiofibromas	2 727
#4	"tuberous sclerosis complex" OR "tuberous sclerosis" OR "TSC"	14 335

#5	#3 AND #4	484
#6	#1 AND #2 AND #5	24

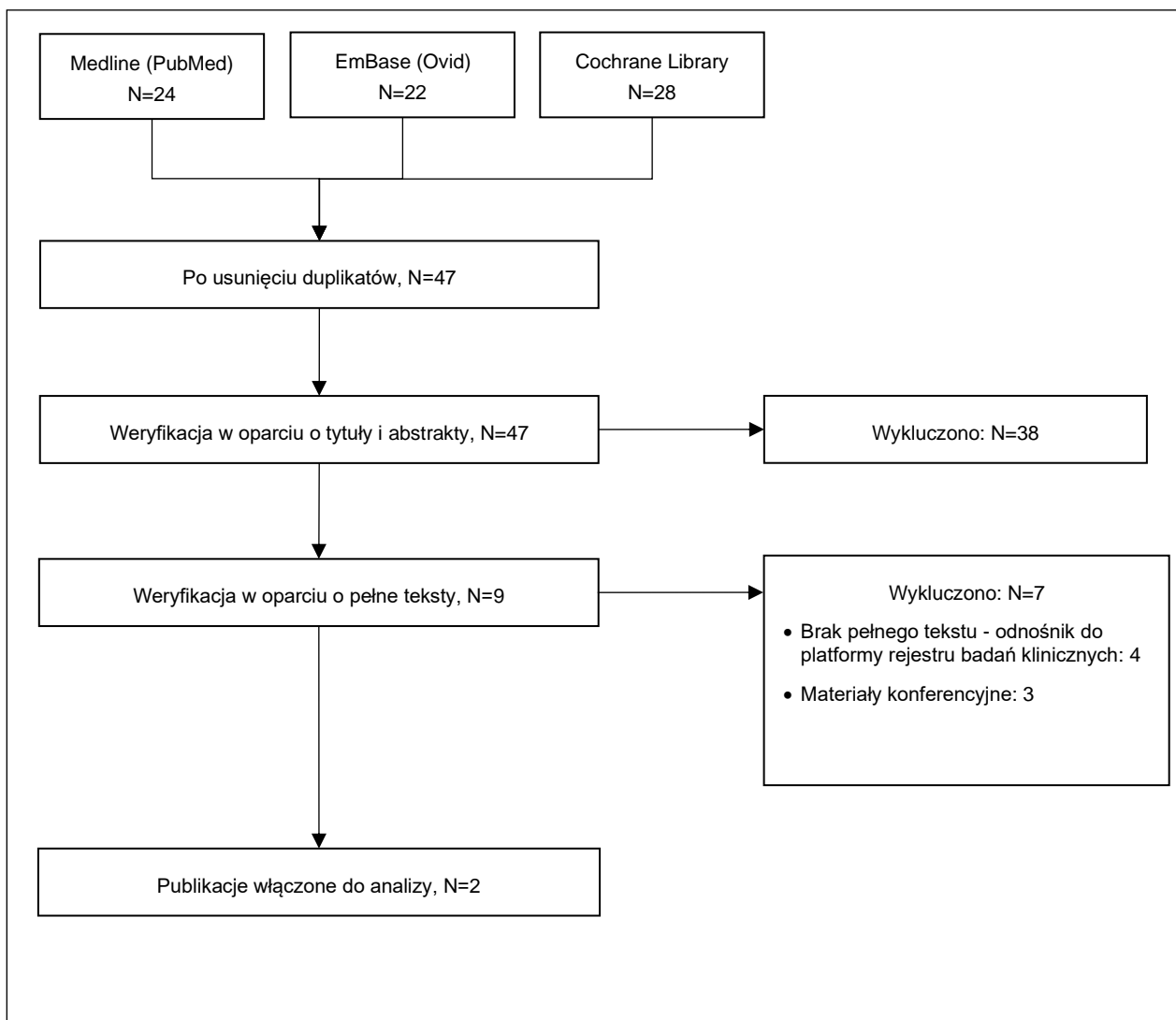
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Hyftor w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2024)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 299 590
#2	randomized controlled trial.af.	1 088 976
#3	controlled clinical trial.af.	502 737
#4	placebo.af.	534 828
#5	clinical trials.af.	531 016
#6	(sirolimus OR Hyftor).af.	25 032
#7	(angiofibroma OR angiofibromas).af.	3 207
#8	(tuberous sclerosis complex OR tuberous sclerosis OR TSC).af.	20 904
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 034 261
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	22

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.5. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Hyftor

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

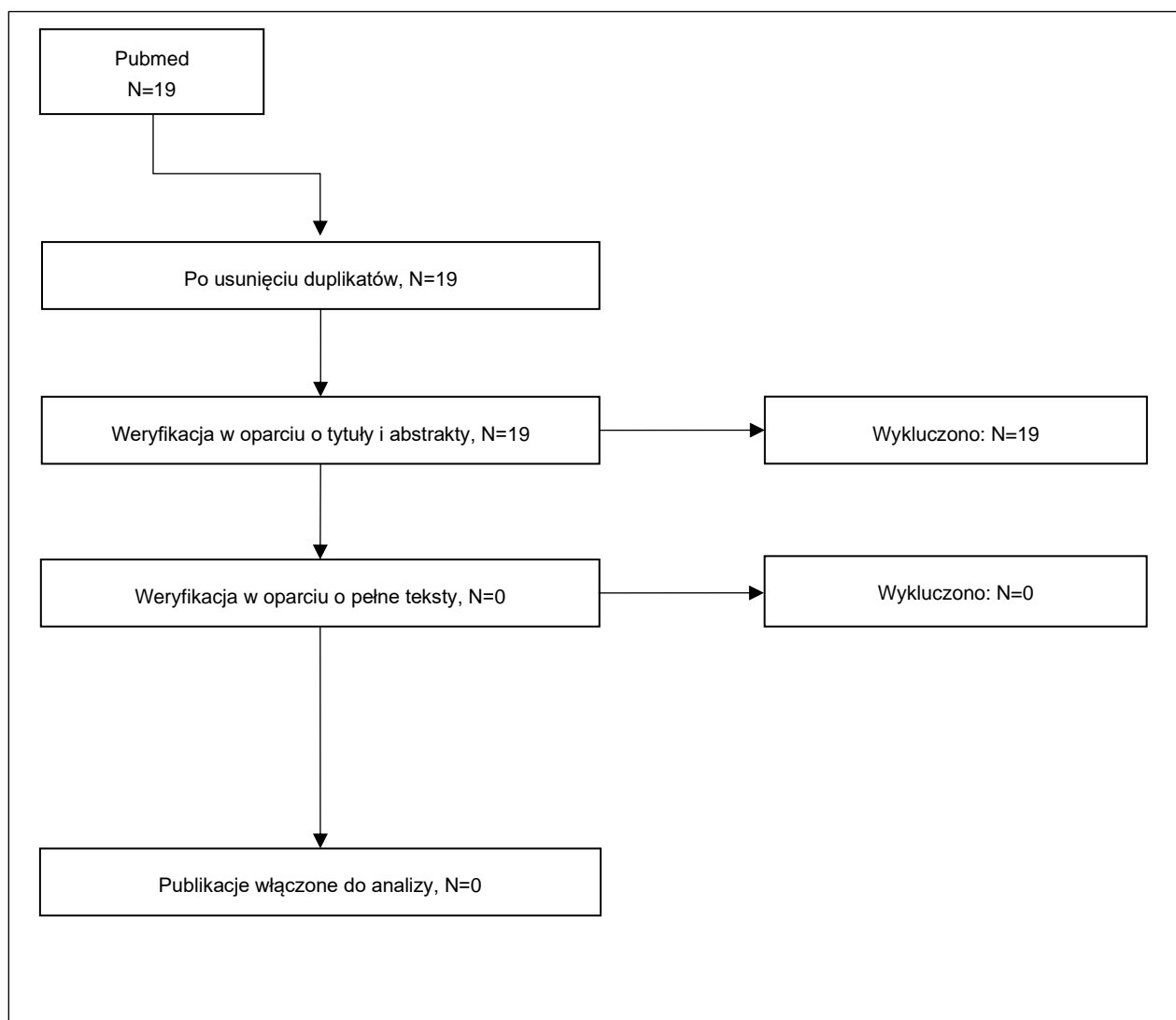
## 11.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Hyftor [data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2024 r.]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 749 066
#2	Hyftor OR sirolimus	26 490
#3	Tuberous Sclerosis OR Angiofibroma	13 599
#4	#1 AND #2 AND #3	19

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.7. Diagram selekcji publikacji HTA



Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.