



Opinia Rady Przejrzystości

nr 376/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u pacjentów z cytopenią w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporną na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

Uzasadnienie

Syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin) w konsekwencji prowadząc do zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzącego do immunosupresji.

U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest to zbyt toksyczna metoda leczenia. Najskuteczniejszymi niesteroidowymi lekami stosowanymi u dzieci z ALPS są mykofenolan mofetylu i syrolimus.

Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania syrolimusu u pacjentów z ALPS, nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Zdaniem ekspertów: „ze względu na rzadkość zdarzenia (może kilka przypadków/rok w Polsce) i trudności jakie wynikają w toku leczenia, należałoby utrzymać ten preparat na wypadek, gdy inne leczenie zawodzi.”

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **sirolimusum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną sirolimus, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1119	Sirolimusum	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	Cytopenia w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach
1120		Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Cytopenia oznacza niedobór w ilości elementów morfotycznych krwi, natomiast autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) jest zakłóceniem homeostazy limfocytów, w wyniku mutacji w szlaku apoptozy powiązanej z Fas. Szacunki wskazują, że chorych na ALPS może być na świecie 500, u około 70% chorych na ALPS rozwija się choroba autoimmunologiczna, w większości przypadków cytopenia.

Cytopenia w wyniku ALPS może być spowodowana sekwestracją śledziony, jak również powikłaniami autoimmunologicznymi w postaci: niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i neutropenii autoimmunologicznej.

U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest to zbyt toksyczna metoda leczenia. W leczeniu odpornej autoimmunologicznej cytopenii u dzieci zwykle stosuje się rytuksymab i splenektomię. Jednak u pacjentów z ALPS stosowanie rytuksymabu może wiązać się z hipogammaglobulinemią, dlatego jeżeli to możliwe zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie innych immunosupresantów. Najskuteczniejszymi niesteroidowymi lekami stosowanymi u dzieci z ALPS są mykofenolan mofetylu i sirolimus.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne,

Kod ATC: L04AA10.

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem tego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

Alternatywne technologie medyczne

Brak opinii ekspertów

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje: prospektywne badanie kliniczne Teachey 2009 oraz opis przypadku Janic 2009.

W badaniu Teachey 2009 wśród pacjentów leczonych z powodu ciężkich, przewlekłych cytopenii w ALPS u trzech na czterech chorych stwierdzono całkowite ustąpienie choroby. U czwartego pacjenta zaobserwowano prawie całkowite ustąpienie choroby, za wyjątkiem śladowych oznak łagodnej małopłytkowości. U wszystkich czterech pacjentów, w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia za pomocą sirolimusu, można było całkowicie przestać stosować steroidy.

Biologicznym markerem odpowiedzi na chorobę była różnica między ilością podwójnie negatywnych limfocytów T w krwi obwodowej, przed i po zastosowaniu sirolimusu. Jedynie u jednego pacjenta chorego na cytopenię nie odnotowano ponad 50% spadku w ilości podwójnie negatywnych limfocytów T. Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, w tym pacjentów leczonych z powodu autoimmunologicznego zapalenia stawów/zapalenia jelita grubego, średni spadek wynosił 60% ($p = 0,02$; zakres 41–74%).

Badanie Janic 2009 opisywało przypadek dziewczynki chorej na ALPS, u której terapia kortykosteridami była nieskuteczna. W wyniku leczenia sirolimusem po 6 tygodniach od rozpoczęcia terapii, obserwowano znaczne zmniejszenie limfadenopatii. Badanie kontrolne wykazało poprawę stężenia hemoglobiny, hematokrytu i liczby czerwonych krwinek. Znormalizowana została również liczba leukocytów oraz wzór odsetkowy. Pozytywna odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez kolejne dwa miesiące obserwacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych i rekomendacji leczenia ALPS wydanych przez towarzystwa naukowe. Odnaleziono jedną publikację dotyczącą schematu leczenia ALPS (Rao 2011).

Początkowa faza leczenia pacjentów z cytopenią (niedokrwistość autoimmunohemolityczna [AIHA], pierwotna małopłytkowość immunologiczna, neutropenia autoimmunologiczna) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS) jest podobna do leczenia sporadycznie występujących cytopenii autoimmunologicznych w innych populacjach pacjentów. Ostatnio zaktualizowane wytyczne leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii mogą być zastosowane u pacjentów chorych na ALPS z trwałą oraz przewlekłą małopłytkowością.

Mimo iż po zastosowaniu jakiegokolwiek leczenia, w celu określenia stosunku korzyści do ryzyka, niezbędna jest długa i dokładna obserwacja pacjentów z występującą przewlekłą pancytopenią, jak wynika z naszej praktyki u pacjentów z ALPS mają zastosowanie w szczególności poniższe uwagi:

1. Immunosupersja kortykosteroidami. W związku z faktem, iż u pacjentów z ALPS choroba jest często przewlekła i nawracająca, stosujemy terapię „dużej dawki” dożylnym metyloprednizolonem (5-10 mg/kg), a następnie w leczeniu podtrzymującym małe dawki prednizonu (1-2 mg/kg), które mogą być skutecznie zmniejszane w okresie kilku tygodni (8-12 tygodni). U niektórych pacjentów z bardzo oporną cytopenią (np. hemoglobina < 5 g u wymagająca intensywnej opieki z powodu hipoksji), konieczne było zastosowanie dożylnego metyloprednizonu w dawkach do 30 mg/kg dziennie przez 1 do 3 dni. Należy jednak mieć na uwadze, iż u niektórych naszych pacjentów odnotowano typowe, pochodne steroidoterapii powikłania: „cushingoidalna” sylwetka, nadciśnienie, zaćma, hiperglikemia, osteopenia, jałowa martwica głowy kości udowej. To skłoniło nas do poszukiwania rozwiązań mających na celu ograniczenia stosowania steroidów.
2. Dożylne immunoglobuliny G (1-2 g/kg) podawane jednocześnie z „dużą dawką” metyloprednizonu mogą przynieść korzyść u niektórych pacjentów z ciężką niedokrwistością autohemolityczną poprzez zahamowanie niszczenia czerwonych krwinek za pośrednictwem przeciwciał oraz umożliwienie transfuzji masy erytrocytarnej u osób z ciężką

niedokrwistością.

Unikamy stosowania WinRho u pacjentów chorych na ALPS z izolowaną małopłytkowością immunologiczną, ponieważ wielu z nich jest DAT-pozytywna (dodatni wynik bezpośredniego odczynu Coombsa) i istnieje ryzyko rozwinięcia się u nich hemolizy.

3. Pacjenci z ALPS z izolowaną przewlekłą neutropenią i powiązanymi zakażeniami mogą odnieść korzyść ze stosowania dwa lub trzy razy w tygodniu małych dawek (1-2 g/kg) G-CSF podawanych podskórnice.
4. Rytuksymab w standardowej dawce (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie) w leczeniu dzieci z przewlekłymi, opornymi na leczenie cytopeniami, był wykorzystany przez innych badaczy oraz u 12 pacjentów z ALPS w naszej kohorcie. U 7 z 9 pacjentów z ALPS i pierwotną małopłytkowością immunologiczną terapia rytuksymabem doprowadziła do mediany czasu trwania odpowiedzi - 21 miesięcy (zakres 14-36 miesięcy). Dla porównania żadne z 3 dzieci z niedokrwistością autohemolityczną leczonych rytuksymabem nie odpowiedziało na leczenie. Obserwowana toksyczność to m.in.: ciężka, wydłużona hipogammaglobulinemia u 3 chorych wymagających stosowania dożyłnej immunoglobuliny G, całkowity brak odpowiedzi immunologicznej na szczepionki polisacharydowe trwający do 4 lat po infuzji rytuksymabu u jednego pacjenta, przedłużająca się neutropenia u innego pacjenta. Objawy te stanowią dodatkowe obciążenie ryzykiem infekcji, zwłaszcza u osób bez śledziona, w związku z czym mogą uzasadniać unikanie stosowania rytuksymabu u pacjentów z ALPS, do czasu gdy możliwości zastosowania innych leków immunosupresyjnych zostały wyczerpane.
5. Zastosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) u 13 dzieci z ALPS z przewlekłymi cytopeniami, dwa razy na dobę w dawce 600 mg/m² doustnie, zostało opisane przez nas w 2005 roku. Te wstępne doświadczenia sugerują, że MMF umożliwia ograniczenie stosowania steroidów u pacjentów, u których występują cytopenie związane z ALPS. Pacjenci z ALPS, zwłaszcza z masywnym powiększeniem śledziona i hipersplenizmem, mogą być często oporni na leczenie t.j.: standardowe dawki kortykosteroidów, dożyłne immunoglobuliny i transfuzja masy erytrocytarnej, w związku z czym mogą wymagać innego podejścia.

W ciągu ostatnich 11 lat zastosowaliśmy MMF u 61 pacjentów z ALPS, jako długookresowe, ograniczające stosowanie steroidoterapii leczenie immunosupresyjne w kierunku opornych, przewlekłych cytopenii oraz innych manifestacji autoimmunizacyjnych tj.: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie kłębuszków nerkowych, patologiczne zmiany w płucach. Mediana wieku pacjentów wyniosła 10 lat (zakres od 6 miesięcy do 43 lat), mediana obserwacji 3 lata (zakres od 3 miesięcy do 11 lat) . Pięćdziesięciu sześciu pacjentów odpowiedziało na leczenie MMF (gdzie odpowiedź zdefiniowano jako właściwej morfologii krwi, przy zmniejszeniu dawki MMF lub zaprzestaniu stosowania innych leków immunosupresyjnych), jednakże 5 z nich wymagało w późniejszym okresie innych terapii ponieważ występujące u nich cytopenie stały się bardziej odporne (w tym jeden z pacjentów zmarł w wyniku nawrotu odpornej, niezwykle ciężkiej niedokrwistości autohemolitycznej po odpowiedzi na MMF trwającej 5 lat) .

Mimo że 16 pacjentów przeszło zabieg splenektomii przed rozpoczęciem stosowania MMF, u niektórych pacjentów, leczenie MMF umożliwiło uniknięcie lub odroczone zabiegu splenektomii do czasu gdy najmłodsze z dzieci były w wieku, w którym lepiej zniosą chirurgiczne usunięcie śledziona.

Jednakże niezwykle istotne jest, aby stosować MMF tylko w kontekście terapii ograniczającej steroidoterapię, nie zaś jako pierwszą linię leczenia ciężkich cytopenii. Zwykle zalecamy dodanie MMF do stosowanej terapii oraz wprowadzenie go w trakcie steroidoterapii zaostrzeń cytopenii (hemoglobina 8 g, całkowita liczba neutrofilii [ANC] 500 komórek lub liczba płytki krwi 50 000) gdy pacjenci są w fazie zmniejszania dawek kortykosteroidów. MMF powinien być podawany w trakcie steroidoterapii (przez co najmniej 2 tygodnie aby osiągnąć terapeutyczne stężenie leku w osoczu), podczas okresu zmniejszania dawek kortykosteroidów. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka infekcji lub toksyczności u żadnego z pacjentów z ALPS poddanych terapii MMF w ciągu ostatnich 11 lat.

6. Sirolimus, inhibitor mTOR, był z powodzeniem zastosowany przez Teachey i innych badaczy u pacjentów z ALPS. Większość pacjentów z ALPS wykazuje dobrą odpowiedź na stosowanie sirolimusu, w tym wielu osiąga normalną morfologię krwi po raz pierwszy od narodzin. Drugą zaletą stosowania sirolimusu jest zmniejszenie limfoproliferacji w związku z faktem, iż

powiększone węzły chłonne i śledziona, często kurczą się znacznie wraz z redukcją liczby podwójnie negatywnych limfocytów T. Jednakże, pacjenci ci, podobnie jak pacjenci stosujący MMF, muszą być poddani długookresowemu leczeniu podtrzymującemu sirolimusem, a toksyczność jego stosowania powinna być skrupulatnie monitorowana.

U wielu pacjentów z ALPS wymagających zastosowania sirolimusu występuje znaczące obciążenie limfoproliferacyjne, na co wskazuje masywne powiększenie śledziony oraz adenopatia. Występujące u nich cytopenie są zwykle odporne na pierwszoliniowe leczenie kortykosteroidami oraz leczenie zmniejszające konieczność stosowania steroidoterapii, w tym MMF. Po początkowej dawce 3 mg/m², pacjenci powinni przyjmować doustnie sirolimus, raz dziennie w ilości 2,5 mg/m² na dzień (maksymalna dawka dzienna 4 mg), aby osiągnąć docelowy 24 godzinny poziom leku od 5 do 15 ng/mL. Stężenie sirolimusu powinno być mierzone co najmniej dwa razy na tydzień, aż do osiągnięcia stabilnego poziomu, następnie raz w tygodniu lub raz w miesiącu. U dzieci poniżej 15 r.ż., sirolimus może być metabolizowany szybciej niż u dorosłych, w związku z czym mogą one wymagać dawkowania dwa razy dziennie w celu osiągnięcia stężeń docelowych. Niezbędne jest jednakże zapewnienie odpowiedniego funkcjonowania nerek i wątroby, przy jednoczesnym monitorowaniu toksyczności leczenia, w tym: immunosupresji komórek T, hipercholesterolemii i zapalenia jamy ustnej, poprzez okresowe oceny kliniczne, pomiar stężenia leku we krwi i modyfikacje dawki.

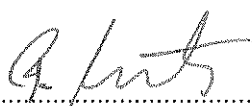
Przed rozpoczęciem podawania leków, takich jak MMF lub sirolimus, należy rozważyć ich stosunek korzyści do ryzyka indywidualnie u każdego pacjenta z ALPS, ponieważ często w celu zapobieżenia występującym u nich opornym cytopeniom, mogą być poddani leczeniu immunosupresyjnemu przez długi okres. Istnieją doniesienia o zakończonych powodzeniem próbach stosowania innych leków, w tym hydroksychlorochiny, dapsonu, azatiopryny i 6-merkaptopuryny, w celu złagodzenia przewlekłych cytopenii u dzieci i dorosłych, w związku z czym powinny być one traktowane jako możliwa opcja u niektórych pacjentów z ALPS.

Mimo przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sirolimusu w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.



Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-30/2013, Sirolimus w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym, 12 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy.