



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sirolimus

we wskazaniu: Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTM-OT-434-20/2014

Data ukończenia: 13.11.2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ALPS – ang. *autoimmune lymphoproliferative syndrome* – autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny

ANC – ang. *absolute neutrophil count* – bezwzględna liczba neutrofilii

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

CD – cena detaliczna

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CZN – cena zbytu netto

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

G-CSF – ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

Hg – hemoglobina

IG – immunoglobuliny G

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

Limit – wysokość limitu finansowania

MMF – mykofenolan motefylu

MZ – Ministerstwo Zdrowia

RK – Rada Konsultacyjna

RP – Rada Przejrzystości

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie kontrolowane z randomizacją

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

UCZ – urzędowa cena zbytu

Ustawa o refundacji – Ustawa 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.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa 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.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny	5
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	6
2.2.1. Interwencja oceniana	6
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane	7
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	7
2.2.2. Komparatory	7
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	7
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	8
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	8
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	8
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	8
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	8
2.2.3. Liczebność populacji	9
3. Opinie ekspertów	10
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	10
4.1. Rekomendacje kliniczne	10
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	12
5. Finansowanie ze środków publicznych	13
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	13
5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	13
6. Wskazanie dowodów naukowych	15
6.1. Analiza kliniczna	15
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	15
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	15
7. Podsumowanie	17
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	17
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	18
8. Załączniki	19
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	19
9. Piśmiennictwo	20

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

2014-11-03
MZ-PL-4610-276/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

Sirolimus we wskazaniu: cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną sirolimus dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających sirolimus refundowanych w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach (MZ 22.10.2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	5909990893645
Rapamune, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990985210

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

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

2. Problem decyzyjny

Dnia 03.11.2014 r. pismem znak MZ-PL-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące wydania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia też warunków formalnych przeglądu systematycznego.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Cytopenia jest to niedobór w ilości elementów morfotycznych krwi.

Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) jest to zakłócenie homeostazy limfocytów, w wyniku mutacji w szlaku apoptozy powiązanej z Fas. (Teachey 2012)

Epidemiologia

Rozpowszechnienie i zapadalność na ALPS są nieznane. Szacunki wskazują, że chorych na ALPS może być na świecie 500, jednak teza ta nie została potwierdzona w wiarygodny sposób. Zakłada się, że wiele przypadków ALPS nie zostaje zdiagnozowanych, między innymi ze względu na zmienną ekspresję fenotypową i pokrywanie się objawów z innymi chorobami, w szczególności zespołem Evansa i innymi zaburzeniami limfoproliferacyjnymi.

U około 70% chorych na ALPS rozwija się choroba autoimmunologiczna, w większości przypadków jest to cytopenia. (Teachey 2012; Blessing 2013)

Etiologia i patogeneza

ALPS jest jedną z lepiej scharakteryzowanych chorób genetycznych związanych z apoptozą. W większości przypadków powstaje w wyniku dominującej transmisji heterozygotycznej zarodkowej mutacji Fas. Drugą co do częstości przyczyną jest somatyczna mutacja Fas, która ogranicza się do podgrup limfocytów. Inne czynniki, jak geny modulujące i haploinsuficjencja mogą wpływać na ekspresję fenotypową.

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

ALPS powstaje w wyniku zaburzenia apoptozy limfocytów za pośrednictwem szlaku ligand FasL. Szlak ten zazwyczaj eliminuje liczbę autoreaktywnych limfocytów, a w konsekwencji wpływa na ekspansję populacji limfocytów specyficznych wobec antygeny. Fas wydaje się również odgrywać rolę w tłumieniu złośliwej transformacji limfocytów, choć nie jest dokładnie ustalone, czy dotyczy to szlaku Fas/FasL. Patogeneza ALPS jest w dalszym ciągu badana by poszerzyć obecną dosyć ograniczoną wiedzę na temat tego schorzenia. (Blessing 2013; Rao 2011)

Klasyfikacja

ALPS można sklasyfikować pod względem rodzaju mutacji na:

- ALPS-Fas (mutacja zarodkowa)
- ALPS-sFas (mutacja somatyczna)
- ALPS-FASLG
- ALPS-CASP10

- ALPS-U
- Powiązane z ALPS zaburzenia apoptozy

Cytopenia w ALPS może wpływać na niedobór:

- erytrocytów (niedokrwistość autoimmunohemolityczna),
- płytek krwi (pierwotna małopłytkowość immunologiczna),
- neutrofilów (neutropenia autoimmunologiczna).

(Teachey 2012; Rao 2011)

Obraz kliniczny

ALPS najczęściej przejawia się występowaniem limfoproliferacji, w postaci limfadenopatii, splenomegalii lub hepatomegalii. Zazwyczaj limfoproliferacja jest na tyle rozwinięta, że stwarza zagrożenie dla prawidłowego funkcjonowania kluczowych organów. Kolejnym przejawem ALPS jest autoimmunizacja, która zwykle wymaga interwencji medycznej. Najczęstszą chorobą autoimmunologiczną w ALPS jest cytopenia, charakteryzująca się niedoborem erytrocytów, płytek krwi lub neutrofilów. (Teachey 2012)

Diagnostyka

ALPS może zostać zdiagnozowane, gdy spełnione zostaną następujące warunki (dwa pierwsze obowiązkowo):

- Chroniczna (> 6 miesięcy) niezłośliwa limfoproliferacja,
- Podwyższony poziom podwójnie negatywnych limfocytów T w krwi obwodowej,
- Zaburzenie apoptozy powiązanej z Fas stwierdzone w badaniu in vitro,

lub od niedawna również poprzez użycie testów genetycznych, biomarkerów, wywiadu rodzinnego lub badania histopatologicznego. Cytopenia może zostać stwierdzona na podstawie badania krwi. (Teachey 2012)

Leczenie

U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Niektórzy pacjenci nie wymagają jednak leczenia. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest to zbyt toksyczna metoda leczenia. W leczeniu opornej 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. Przeprowadzenie splenektomii jest zalecane wyłącznie u pacjentów z niekontrolowanym hipersplenizmem opornym na inne leczenie. Najskuteczniejszymi niesteroidowymi lekami stosowanymi u dzieci z ALPS są mykofenolan mofetylu i sirolimus. (Teachey 2012)

Rokowanie

Pacjenci chorzy na ALPS z mutacjami w Fas wpływającymi na pozakomórkowe części receptorów (w szczególności z zaburzeniem apoptozy poprzez haploinsuficjencję) mają znacznie lepsze rokowanie. Przebieg choroby u takich pacjentów jest znacznie łagodniejszy, a ryzyko rozwoju chłoniaka jest mniejsze. Pacjenci z homozygotyczną i heterozygotyczną mutacją Fas mają gorsze rokowanie. Zazwyczaj pacjenci wymagają wykonania przeszczepu szpiku kostnego, aby zapewnić dalsze przeżycie. (Blessing 2013a)

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Sirolimus

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. (ChPL Rapamune)

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy „Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji”.

Rapamune firmy Pfizer Limited otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 marca 2001 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2011 r.). (ChPL Rapamune)

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Sirolimus we wskazaniu: cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach był już przedmiotem obrad Rady Przejrzystości.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię nt. objęcia refundacją leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-14/MM/12, w zakresie wskazań do stosowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Oceniane leki w tych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 376/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: sirolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u pacjentów z cytopenią w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target of Rapamycin), w konsekwencji prowadząc do zahamowania aktywacji limfocytów, prowadząc 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 sirolimus.</p>

Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze zawierające substancję czynną sirolimus uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją w przedmiotowym wskazaniu. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 stycznia 2013 r., leki te są dostępne w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) opornych na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.

2.2.2. Komparatory

2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

„W obrazie klinicznym przeważa małopłytkowość, leukopenia, zakażenia o ciężkim przebiegu związane z brakiem efektywnego działania układu odporności. Leczenie obejmuje podawanie dożylnych preparatów immunoglobulin, antybiotykoterapię oraz stosowanie sterydów, jako pierwszej linii do opanowania autoimmunizacyjnych cytopenii (małopłytkowość, leukopenia, anemie hemolityczne). W przypadkach opornych na stosowanie sterydów, kolejnym lekiem jest mykofenolan mofetylu (skuteczność około 60% pacjentów) i sirolimus jako lek z wyboru.

(...) Leczeniem docelowym postaci o ciężkim przebiegu klinicznym jest przeszczepienie komórek macierzystych hematopoetycznych.”

– Prof. M. Siedlar Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej (AOTM BP 2012).

2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

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

Dnia 3 grudnia 2012 roku w opinii nr 265/2012 RP uznała za zasadne objęcie refundacją „leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-14/MM/12, w zakresie wskazań do stosowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.

Wśród ocenianych leków znalazły się również produkty lecznicze zawierające substancję czynną mykofenolan motefylu we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

Zdaniem Rady „oceniane leki w tych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną”.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze zawierające substancję czynną mykofenolan motefylu uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją w w/w wskazaniu. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 stycznia 2013 r., leki te są dostępne we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

Tabela 3. Zestawienie leków zawierających mykofenolan motefylu refundowanych we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS) (MZ 22.10.2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
CellCept, tabl. , 500 mg	50 tabl.	5909990707515
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990707614
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	110 g (175 ml)	5909990980918
Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990752003
Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	300 kaps. (30 blist.po 10 szt.)	5909990752034
Limfocept, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990752355
Limfocept, tabl. powl., 500 mg	150 tabl. (15 blist.po 10 szt.)	5909990752362

Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990718375
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990718405
Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990715268
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990807703
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990807741
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990638208
Nolfemic, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5909990885091
Nolfemic, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990885107

Wszystkie produkty zawierające mykofenolan motefylu dostępne są w grupie limitowej 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne. Leki te wydawane są pacjentowi za odpłatnością ryczałtową (3,2 – 4 zł/opak.). W zależności od produktu opakowanie zawiera od 25 000 do 75 000 mg substancji czynnej. Koszt jednego mg mykofenolanu motefylu, w zależności od produktu, zawiera się od 0,003 do 0,012 zł/mg.

2.2.3. Liczebność populacji

- „(...) może kilka przypadków/rok w Polsce” – Prof. K. Sułek Konsultant Wojewódzki w zakresie hematologii (AOTM-OT-434-30/2013)
- „Obecnie rozpoznawanych jest coraz więcej przypadków, a w opiece naszej pozostaje 4 dzieci i 2 osoby dorosłe oraz 2 dzieci po przeszczepieniu komórek macierzystych. (...) Na świecie opisanych jest około 500 przypadków tego schorzenia.” – Prof. M. Siedlar Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej (AOTM BP 2012).

3. Opinie ekspertów

- „Ośmielam się tylko sugerować, że 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.” – Prof. K. Sułek Konsultant Wojewódzki w zakresie hematologii (AOTM-OT-434-30/2013)

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych i rekomendacji leczenia ALPS wydanych przez towarzystwa naukowe. Odnaleziono jedną publikację dotyczącą schematu leczenia ALPS (Rao 2011), której główne treści przedstawiono poniżej:

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 (2011) 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 sterydów.

2. Dożylna immunoglobulina 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 pierwotną 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 podskórnym.

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 dożylnego immunoglobuliny G, całkowity brak odpowiedzi immunologicznej na szczepionki polisacharydowe trwające 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 motefylu (MMF) u 13 dzieci z ALPS z przewlekłymi cytopeniami, dwa razy na dobę w dawce 600 mg/m^2 doustnie, zostało opisane przez nas w 2005 roku. Te wstępne doświadczenia sugerują, że MMF umożliwia ograniczenie stosowania sterydów u pacjentów, u których występują cytopenie związane z ALPS. Pacjenci z ALPS, zwłaszcza z masywnym powiększeniem śledziony i hipersplenizmem, mogą być często oporni na leczenie t.j.: standardowe dawki kortykosteroidów, dożylna immunoglobulina 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 śledziony.

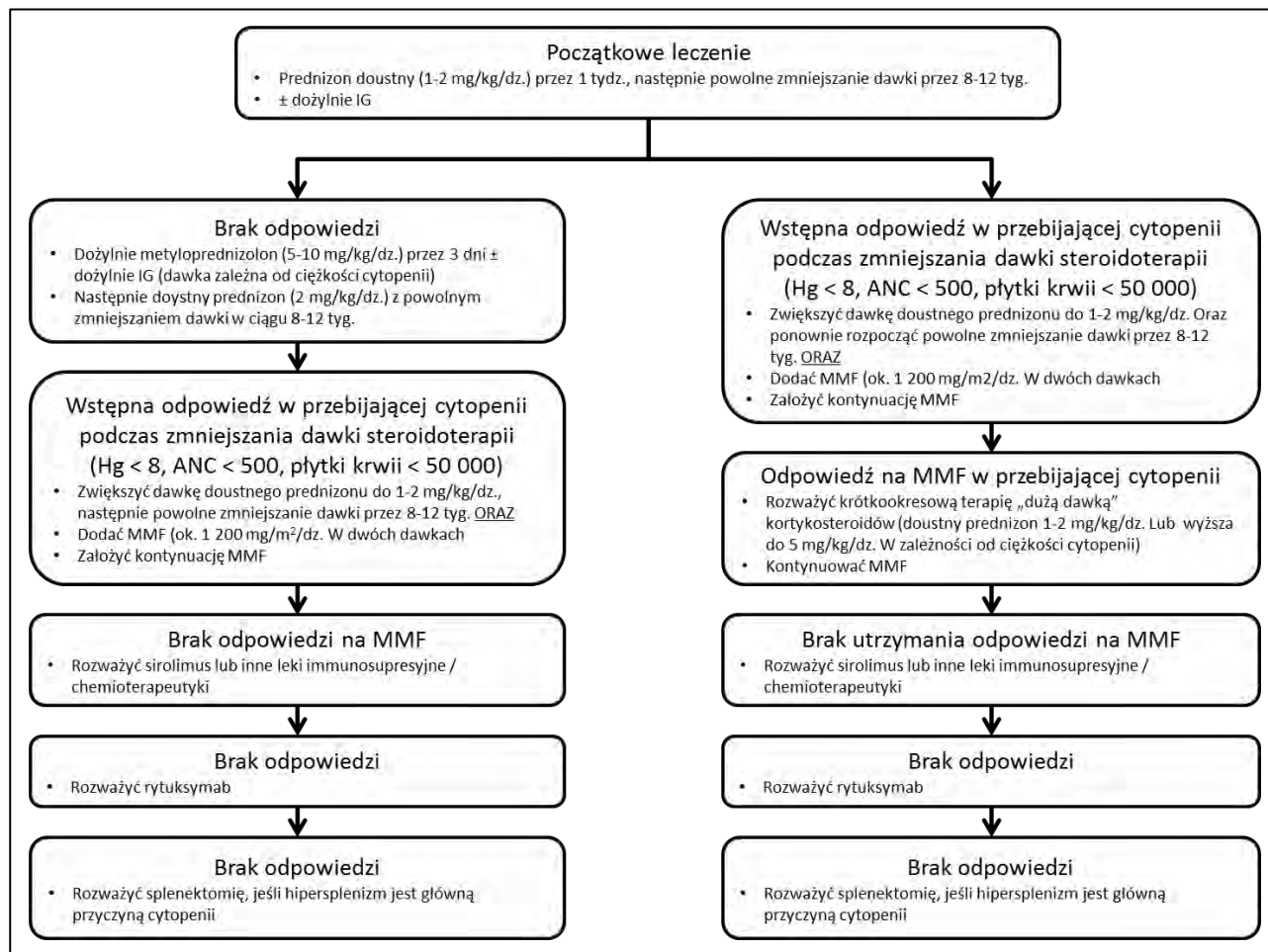
Jednakże niezwykle istotne jest, aby stosować MMF tylko w kontekście terapii ograniczającej steroidoterapię, nie zaś jako pierwszą linię leczenia ciężkich cytopenii. Zwykle zalecamy dodanie MMF do stosowanej terapii oraz wprowadzenie go w trakcie steroidoterapii zaostrzeń cytopenii (hemoglobina 8 g , 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/m^2 , pacjenci powinni przyjmować doustnie sirolimus, raz dziennie w ilości $2,5 \text{ mg/m}^2$ 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.

Rysunek 1. Schemat leczenia przewlekłych, opornych pancytopenii w ALPS u dzieci wg Rao 2011



4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania sirolimusu w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- **Wielka Brytania** - <http://www.nice.org.uk/>
- **Kanada** - <http://www.cadth.ca/>
- **Francja** - <http://www.has-sante.fr/>
- **Australia** - <http://www.health.gov.au>
- **Nowa Zelandia** - <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania sirolimusu w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Produkty należą do grupy limitowej 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – sirolimus.

Tabela 4. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych* objętych refundacją (data wejścia decyzji w życie**).	PO	WDŚ
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	937,18	1 020,77	1 018,30	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia (14.01.01) Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek (14.07.01)	ryczałt	5,67
Rapamune, tabl. powł., 1 mg	461,47	509,15	509,15	Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach (13.01.01)	ryczałt	3,2

* Zakres wskazań objętych refundacją (wskazania rejestracyjne) - Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku

** Pierwsza decyzja – Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia (12.03.01); Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek (12.07.01)

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono obliczenia Agencji dotyczące potencjalnych wydatków na finansowanie sirolimusu w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach przy założeniu liczebności populacji na poziomie 10 pacjentów rocznie.

Tabela 5. Oszacowanie kosztu finansowania ze środków publicznych sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu

Parametr	Wariant min	Wariant max
Powierzchnia ciała*	0,47 m ²	1,84 m ²
Dzienna dawka leku	2 mg/m ²	3 mg/m ²
Rzeczywista dzienna dawka leku	0,94 mg	5,52 mg
Koszt 1 mg leku dla NFZ	16,97 zł	
Koszt dziennej dawki leku	15,95 zł	93,68 zł
Koszt rocznej** terapii dla 1 pacjenta	5 822,98 zł	34 194,51 zł
Liczba pacjentów	10 /rok	
Całkowity roczny** koszt dla NFZ	58 229,79 zł	341 945,14 zł

* przeciętna powierzchnia ciała dla chłopca w wieku 1 lub 18 lat;

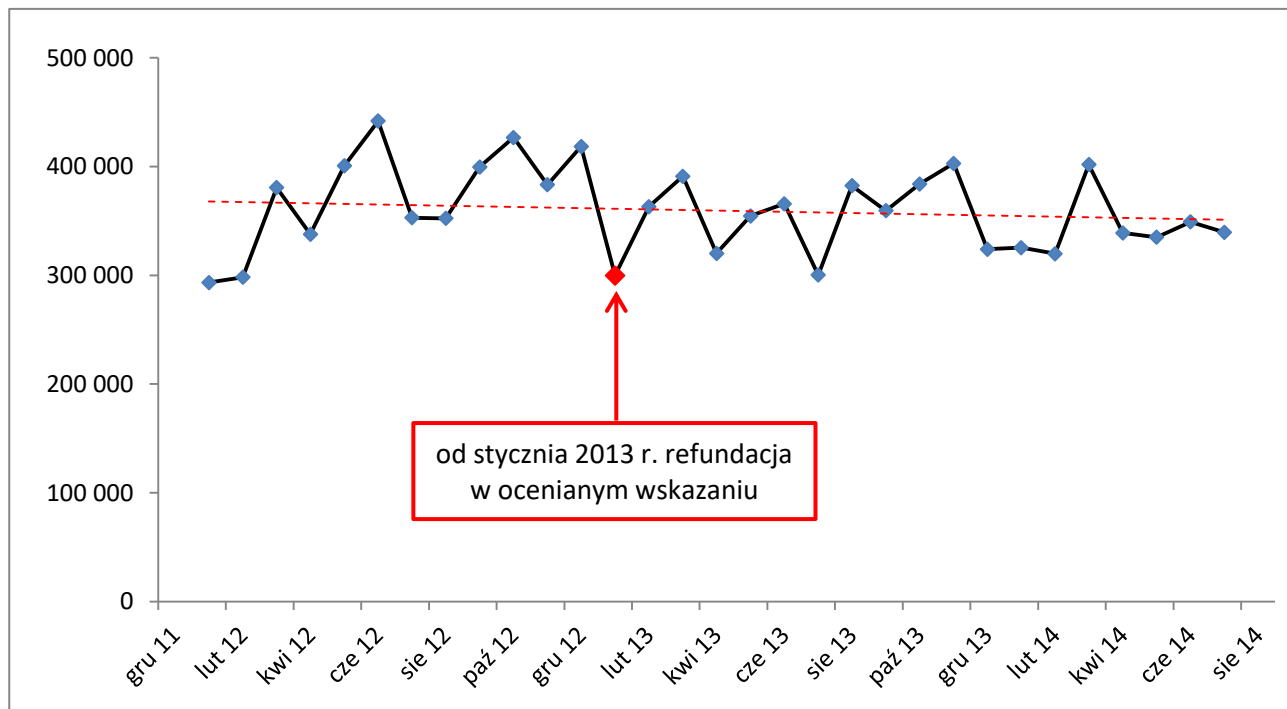
** przy założeniu 1 rok = 365 dni

Według oszacowań Agencji roczny koszt terapii sirolimusem w omawianym wskazaniu dla 1 pacjenta wynosi od 6 do 34 tys. zł, a koszt jaki poniesie płatnik publiczny, przy założeniu liczebności populacji na poziomie 10 pacjentów rocznie wyniesie od 58 do 342 tys. zł.

Zgodnie z informacjami publikowanymi przez NFZ sirolimus jest refundowany w ocenianym wskazaniu od stycznia 2013 roku.

Na wykresie poniżej zestawiono wielkość refundacji (w postaci kosztów refundacji) produktów leczniczych zawierających sirolimus w Polsce. Ze względu na dostępne dane na wykresach przedstawiono dla wszystkich refundowanych w Polsce wskazań (on-label + off-label) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków w zakresie refundacji aptecznej. Dane pochodzą z komunikatów DGL udostępnianych przez NFZ i obejmują okres od stycznia 2012 r. do lipca 2014 r.

Rysunek 2. Miesięczne koszty refundacji aptecznej sirolimusu (on-label + off-label) [zł]



6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących leczenia cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji: Medline, Embase i Cochrane Library. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

- **Populacja:** chorzy z ALPS (+ cytopenie), oporność / nietolerancja steroidoterapii
- **Interwencja:** sirolimus
- **Komparator:** nie ograniczono
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono
- **Typ badań:** badania kliniczne, serie przypadków (nie włączano opisów przypadków)
- **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim

Przeprowadzone wyszukiwanie było aktualizacją strategii wyszukiwania dla raportu nr AOTM-OT-434-30/2013. Przeprowadzone zostało dnia 05.11.2014 roku. Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim. Zastosowana strategia wyszukiwania dla poszczególnych baz została umieszczona w załączniku 1.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikację pełnotekstową Teachey 2009 oraz abstrakt konferencyjny Teachey 2013.

Teachey 2009

Rodzaj badania: prospektywne, otwarte, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej.

Zastosowane leczenie: Sirolimus w postaci tabletek lub płynu przyjmowany raz lub dwa razy na dzień. Dawkowanie początkowe 2-3 mg/m²/dz. Dawki dostosowywano do osiągnięcia stabilnego stężenia w osoczu 4-15 ng/mL).

Charakterystyka pacjentów: Do badania włączono 6 mężczyzn z ALPS. 4 pacjentów z przeciwwskazaniami lub nieskutecznością steroidoterapii było leczonych z powodu ciężkich, przewlekłych cytopenii. Pozostałych 2 było leczonych z powodu autoimmunologicznego zapalenia stawów / zapalenia jelita grubego.

Wyniki: Wśród pacjentów leczonych z powodu ciężkich, przewlekłych cytopenii u trzech na czterech chorych stwierdzono całkowite ustąpienie choroby. U czwartego pacjenta zaobserwowano prawie całkowite ustąpienie choroby, za wyjątkiem śladowych oznak łagodnej małopłytkowości (liczba płytek krwi > 100 × 10⁹/L). U wszystkich czterech pacjentów, w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia za pomocą sirolimusu, można było całkowicie przestać stosować sterydy.

Rozpoczynając leczenie za pomocą sirolimusu trzech pacjentów miało znaczącą limfoproliferację, cechującą się limfadenopatią lub splenomegalią. Pacjenci ci uzyskali odpowiednio całkowitą, prawie całkowitą (pozostałszy węzeł limfatyczny o wielkości 0,5 cm) oraz minimalną odpowiedź (łagodna poprawa w splenomegalii, brak zmiany w węzłach chłonnych). U czwartego pacjenta przy rozpoczęciu przyjmowania sirolimusu limfadenopatia lub splenomegalia nie były mierzalne ze względu na stosowanie sterydów w celu leczenia limfoproliferacji. Po zakończeniu leczenia sterydami i stosowaniu jedynie sirolimusu u pacjenta nie odnotowano limfoproliferacji.

Biologicznym markerem odpowiedzi na chorobę była różnica między ilością podwójnie negatywnych limfocytów T we 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%). U żadnego z 6 pacjentów nie zaobserwowano spadku bezwzględnej liczby limfocytów. Rozpoczynając leczenie sirolimusem

łagodna limfopenia występowała u trzech pacjentów, u dwóch z nich zaobserwowano poprawę bezwzględnej liczby limfocytów (do wartości normalnych). Toksyczności 3 i 4 stopnia nie wystąpiła u żadnego z pacjentów.

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów i wyniki leczenia sirolimusem

Kategoria	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Wiek	15 lat	5 lat	11 lat	18 lat
Wcześniejsze leczenie	Kortykosteroidy, i.v. IG, MMF, rytuksymab	Kortykosteroidy	Kortykosteroidy, hydroksychlorochina, metotreksat, MMF	Kortykosteroidy
Choroba autoimmunologiczna	Pancytopenia (głównie pierwotna małopłytkowość immunologiczna)	Pancytopenia	Pancytopenia	Cytopenie (pierwotna małopłytkowość immunologiczna, neutropenia autoimmunologiczna)
Choroba limfoproliferacyjna	Limfadenopatia (ciężka szyjna) i splenomegalia	Limfadenopatia (przedszyjna, podżuchwowa i pachwinowa)	Limfadenopatia (szyja, pachy) i splenomegalia	Limfadenopatia (szyja) i splenomegalia
Odpowiedź na leczenie (choroba autoimmunologiczna)	Całkowita	Całkowita	Całkowita	Prawie całkowita
Odpowiedź na leczenie (choroba limfoproliferacyjna)	Prawie całkowita	Nieosiągalna do oszacowania	Całkowita	Limfadenopatia – bez zmian; Splenomegalia – łagodna poprawa
Czas trwania leczenia	+17 mies.	+5 mies.	+7 mies.	+27 mies.
Toksyczność	Pierwszego stopnia – okresowe zapalenie błony śluzowej	Pierwszego stopnia – nadciśnienie	Nie wystąpiła	Drugiego stopnia – zapalenie błony śluzowej

Teachey 2013

Rodzaj badania: prospektywne, otwarte, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej.

Zastosowane leczenie: sirolimus

Charakterystyka pacjentów: Odnalezione badanie nie zostało jeszcze ukończone, a w momencie publikacji abstraktu udział wzięło 27 dzieci z oporną na leczenie autoimmunologiczną cytopenią, w tym 12 pacjentów z ALPS (w wieku od 18 m-cy do 18 lat), 2 z CVID (ang. common variable immunodeficiency – pospolity zmienny niedobór odporności), 2 osoby z SLE (ang. systemic lupus erythematosus – toczeń rumieniowaty układowy) z nawracającą autoimmunologiczną policytopenią, 6 pacjentów z zespołem Evansa oraz 5 dzieci z nawracającą autoimmunologiczną cytopenią.

Wyniki: Trwałą całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie osiągnięto u 83% (10 z 12) pacjentów z ALPS. Jeden pacjent osiągnął niepełną CR oraz jeden częściową odpowiedź na leczenie (PR). Wszyscy pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie wykazywali oporność lub nietolerancję na leczenie steroidami, większość z nich przeszła nieudane terapie kilkoma różnymi lekami (średnio 3 leki, zakres 2-6). Dodatkowo, po terapii podwójnie negatywne limfocyty T, charakterystyczne dla ALPS nie zostały wykryte u 8 z 12 pacjentów.

Wśród wszystkich 27 pacjentów biorących udział w badaniu odnotowano działania niepożądane o łagodnym przebiegu, w tym u 10 osób zapalenie błony śluzowej (w stopniach ciężkości 1-2, które ustąpiło po miesiącu, bez modyfikacji terapii), 1 przypadek biegunki (w stopniu 1), u 2 osób wystąpił trądzik (w stopniu 2), u 3 ból głowy (w stopniu 1-2) oraz u 3 osób hiperlipidemia wymagająca leczenia (w stopniu 2). U jednego dziecka miało miejsce tak szybkie zmniejszenie powiększonej śledziny, że odnotowano jej zawał, którego wystąpienie można potencjalnie przypisać stosowanemu sirolimusiowi.

Jednocześnie u pacjentów z ALPS leczonych sirolimusem odnotowano zauważalną poprawę w funkcjonowaniu układu immunologicznego i osiągnięto prawidłową ilość limfocytów B i T. U żadnego dziecka nie rozwinęła się poważna lub oportunistyczna infekcja.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Dnia 03.11.2014 r. pismem znak MZ-PL-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące wydania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.). Poziom odpłatności Rapamune (sirolimus) jest ryczałtowy, a wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 3,20 zł lub 6,57 zł, w zależności od produktu leczniczego, w przypadku stosowania leku zgodnie ze wskazaniami określonymi w Obwieszczeniu MZ. Cena detaliczna leku wynosi, w zależności od produktu leczniczego, 540,28 zł lub 1 083,93 zł za opakowanie.

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.

Cytopenii w wyniku ALPS może być spowodowana sekwestacją śledziona, 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.

Metodologia opracowania

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i The Cochrane Library. Do przeglądu kwalifikowano badania pierwotne oraz opracowania wtórne opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim.

Odnalezione dowody

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje: prospektywne badanie kliniczne Teachey 2009 oraz Teachey 2013.

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%).

W badaniu Teachey 2013 trwałą całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie osiągnięto u 83% (10 z 12) pacjentów z ALPS. Jeden pacjent osiągnął niepełną CR oraz jeden częściową odpowiedź na leczenie (PR). Dodatkowo, po terapii podwójnie negatywnymi limfocytami T, charakterystycznymi dla ALPS nie zostały wykryte u 8

z 12 pacjentów. Wśród pacjentów biorących udział w badaniu odnotowano działania niepożądane o łagodnym przebiegu. Jednocześnie u pacjentów z ALPS leczonych sirolimusem odnotowano zauważalną poprawę w funkcjonowaniu układu immunologicznego i osiągnięto prawidłową ilość limfocytów B i T. U żadnego dziecka nie rozwinęła się poważna lub oportunistyczna infekcja.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak opinii ekspertów.

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) na dzień 05.11.2014

#1	"Sirolimus"[Mesh]	13109
#2	sirolimus	14719
#3	#1 OR #2	14719
#4	"Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Mesh]	93
#5	autoimmune lymphoproliferative syndrome	744
#6	ALPS	2464
#7	#4 OR #5 OR #6	2464
#8	#3 AND #7	11
#9	#8 from: 20.10.2013	3

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library na dzień 05.11.2014

#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	1067
#2	sirolimus	1724
#3	#1 or #2	1724
#4	MeSH descriptor: [Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome] explode all trees	0
#5	Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome	9
#6	ALPS	497
#7	#4 or #5 or #6	505
#8	#3 and #7	0

Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) na dzień 05.11.2014

#1	*rapamycin/	10187
#2	sirolimus.ti,ab,kw.	9714
#3	#1 or #2	14483
#4	autoimmune lymphoproliferative syndrome/	348
#5	autoimmune lymphoproliferative syndrome.ti,ab,kw.	449
#6	alps.ti,ab,kw.	2075
#7	#4 or #5 or #6	2302
#8	#3 and #7	17
#9	#8 from: 2013	5

9. Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

- Opinia RP nr 265/2012 Opinia Rady Przejrzystości nr 265/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-14/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/117/ORP/U_33_392_121203_opinia_265.pdf
- Opinia RP nr 376/2013 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
- ChPL Rapamune Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (13 marca 2011) <http://leki.urpl.gov.pl/files/Rapamune.pdf> (dostęp: 12.11.2014)

Problem zdrowotny

- Rao 2011 How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Rao et al. Blood. 2011 Nov 24; 118(22):5741-51
- Teachey 2012 New Advances in the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). Teachey. Curr Opin Pediatr 2012 Feb, 24:1–8.
- Blessing 2013 Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): Epidemiology and pathogenesis. Blessing. UpToDate 2013. <http://www.uptodate.com/contents/autoimmune-lymphoproliferative-syndrome-alps-epidemiology-and-pathogenesis> (dostęp: 12.11.2014)
- Blessing 2013a Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): Management and prognosis. Blessing. UpToDate 2013. <http://www.uptodate.com/contents/autoimmune-lymphoproliferative-syndrome-alps-management-and-prognosis> (dostęp: 12.11.2014)

Rekomendacje kliniczne

- Rao 2011 How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Rao et al. Blood. 2011 Nov 24; 118(22):5741-51

Analiza kliniczna

- Teachey 2009 Teachey D.T. et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Br J Haematol. 2009 Apr;145(1):101-6
- Teachey 2013 Teachey D.T. et al Targeting mTOR Signaling Leads To Complete and Durable Responses In Children With Multi-Lineage Autoimmune Cytopenias, Including ALPS, SLE, Evans and CVID. Blood. Conference: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Date of Publication: 21 Oct 2013. American Society of Hematology

Inne

- Obwieszczenie MZ z dnia 22.10.2014 r Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- AOTM BP 2012 Wydanie opinii związanej z objęciem refundacją leków zawierających substancje czynne: Amoxicillinum, Amoxicillinum + Acidum clavulanicum, Cefuroximum, Ciprofloxacinum, Rifampicinum, Filgrastimum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum. AOTM, 3.12.2012 r.
- AOTM-OT-434-30/2013 Sirolimus we wskazaniu: Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.