



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rapamune (sirolimusum) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych”

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

Raport nr: OT.434.21.2016

Data ukończenia: 28.04.2016 r.

Wykaz skrótów

- Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALAT – aminotransferaza alaninowa
AML – (łac. *angiomyolipoma*) - naczyniakomięśniakotłuszczak
AspAT – aminotransferaza asparaginianowa
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
cm - centymetry
CTC – (ang. *Common Terminology Criteria*) kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych
CTH – chemioterapia
DLCO - badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach
EMA – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków
ESMO – (ang. *European Society for Medical Oncology*) Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FDA – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków w USA
FEV₁ (ang. *forced expiratory volume in 1 second*) - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC - (ang. *forced vital capacity*) - natężona pojemność życiowa
INR – (ang. *International Normalized Ratio*) wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
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.)
MedDRA – (ang. *medical dictionary for regulatory activities*) słownik terminologii medycznej
mg - miligramy
MZ – Ministerstwo Zdrowia
N – liczba pacjentów w grupie/badaniu
n – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane
NCCN – (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych
NCI – (ang. *National Cancer Institute*) Narodowy Instytut ds. Raka
nd – nie dotyczy
OS – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite
PEComa – (ang. *perivascular epithelioid cell tumour*)-nowotwór epitheloidalnych komórek nowotworowych
PSF – (ang. *progression-free survival*) przeżycie bez progresji
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO – Polska Unia Onkologii
RK – Rada Konsultacyjna
RP – Rada Przejrzystości
RTH – radioterapia
SEGA - (ang. *subependymal giant cell astrocytoma, SEGA*) - gwiazdziak podwysciółkowy olbrzymiokomórkowy
sLAM – (ang. *sporadic lymphangioleiomyomatosis*) – rzadka limfangioleiomiomatoza
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
TSC - ang. *Tuberous Sclerosis Complex* - stwardnienie guzowate
UCZ- urzędowa cena zbytu
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)
WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	6
3.1. Interwencja oceniana	6
3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	7
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	14
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo	15
5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje	19
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	22
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	23
7. Opinie ekspertów klinicznych	25
8. Podsumowanie	25
9. Załączniki	28
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	28
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji	28
9.3. Diagram selekcji badań	29
10. Piśmiennictwo	30

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-07
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

„Stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych”.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

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:

Rapamune (sirolimusum), tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN 5909990985210

Rapamune (sirolimusum), roztwór doustny 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), kod EAN 5909990893645

Podmiot odpowiedzialny

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

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

Stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 10.05.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Rapamune (sirolimusum), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. „Stwardnienie guzowe, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych”, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA10.

Rapamune (sirolimus) jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych 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.

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.

Źródło: ChPL Rapamune

3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Sirolimus był już przedmiotem oceny AOTM, ale we wskazaniach innych niż oceniane. Najbliżej związane z ocenianym zagadnieniem są stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa Agencji z dnia 10 lutego 2014 r. oraz Opinia Rady Przejrzystości z 2 czerwca 2014 r.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianego produktu leczniczego Rapamune

Dokumenty Nr i data wydania	Opinia
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu klinicznym PEC-oma, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, dla którego nie określono kodu ICD-10.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym. Odnosnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich, rzadko występującym nowotworze z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach, którego koszty wyniosły ok. 400 tys. złotych.</p>
<p>Rekomendacja nr 45/2014z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9), jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), jako świadczenia realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej. Zdaniem Prezesa, finansowanie ze środków publicznych sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach, bez jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z rodziny PEC-oma jest nieuzasadnione. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sirolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9, jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu PEC-oma, realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), odnaleziono dane wskazujące na skuteczność sirolimusu w tych stanach klinicznych. Dla nowotworu z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma) brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania-w tym ocenianych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stwardnienie guzowate jest rzadką chorobą, dziedziczną w sposób autosomalny i dominujący, w której dochodzi do rozwoju łagodnych nowotworów skóry, mózgu i nerek. Choroba charakteryzuje się mutacją jednego z dwóch genów supresorowych, czego skutkiem jest nadmierna aktywność kinazy, zwanej mammalian target of rapamycin (mTOR). W nerkach, najczęściej obustronnie rozwija się limfangioleiomiomatoza - guz złożony z naczyń krwionośnych, tkanki tłuszczowej i mięśniówki gładkiej. Jego duża tendencja do krwawień, może stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza w przypadku guzów o średnicy większej niż 4 cm. W przebiegu stwardnienia guzowatego może rozwijać się nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (perivascular epithelioid cells – PEC), zwany PEComa. Jest to grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, do których zalicza się także lymphangioleiomyomatosis (LAM). Występują one przeważnie sporadycznie, rzadziej u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Większość nowotworów z rodziny PEComa to guzy łagodne, które nie nawracają po radykalnej resekcji chirurgicznej. Część PEComa wykazuje tendencję do nawrotów miejscowych, jak i tworzenia przerzutów odległych.</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu guzów mózgu SEGA (podwyściółkowych gwiaździaków olbrzymiokomórkowych) oraz guzów nerek AML (angiomiolipoma) u chorych ze stwardnieniem guzowatym, w szczególności guzów nieoperacyjnych, zastosowanie mają inhibitory mTOR (głównie everolimus ze względu na wskazania rejestracyjne). Podobnie jest w przypadku leczenia limfangioleiomiomatozy oraz nowotworu z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych.

Zbieżne z ocenianym wskazaniem *off-label* dla sirolimusu są wskazania rejestracyjne leku Votubia (everolimus), w związku z tym stanowi on alternatywę terapeutyczną względem ocenianej technologii. Należy jednak zauważyć, że lek ten, nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych. Obecnie na wykazie leków refundowanych widnieje Certican (everolimus) nie jest on jednak finansowany we wnioskowanym wskazaniu (dostępny na ryczałt dla pacjenta we wskazaniach rejestracyjnych: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz pozarejestracyjnych: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek).

Wskazania dla leku Votubia na podstawie ChPL:

„...leczenie dorosłych pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wielkość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego.

Dane potwierdzające zastosowanie w tym wskazaniu opierają się na analizie zmian łącznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka.

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Zostało to udowodnione na podstawie analizy zmiany objętości SEGA. Dalsza korzyść kliniczna, taka jak poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, nie została wykazana.”

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 25 kwietnia 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych:

- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- National Guideline Clearinghouse,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,
- European Respiratory Society

a także polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się bezpośrednią tematyką onkologiczną:

- Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- Polska Unia Onkologii
- Tuberous Sclerosis Complex International
- European Society for Medical Oncology
- National Comprehensive Cancer Network
- European Organization for Research and Treatment of Cancer
- European Network of Cancer Registers
- American Society of Clinical Oncology
- National Cancer Institute

Do raportu włączono 6 rekomendacji: amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2016 roku, europejskie European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2014 roku, European Respiratory Society (ERS) z 2010, międzynarodowe Tuberous Sclerosis Complex International (TSCI) z 2013 oraz polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) – wytyczne z 2013 roku (zaktualizowane na dzień 28.10.2014 r.) oraz publikację Józwiak z 2015 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
Stany Zjednoczone NCCN 2016	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia mięsaków tkanek miękkich (MTM) z uwzględnieniem PEComa oraz limfangioleiomiomatozy.</p> <p>Metodyka: Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa, opinie ekspertów</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci powinni być poddani wstępnej ocenie i rozpoznaniu przez wielodyscyplinarny zespół wyspecjalizowany w leczeniu MTM.</p> <p>Podstawowym leczeniem jest leczenie operacyjne. W leczeniu nowotworów nieoperacyjnych/ z przerzutami rozważa się poniższe opcje:</p> <ul style="list-style-type: none">• Chemioterapia• Radioterapia• Operacja paliatywna w celu kontroli objawów• Najlepsza terapia wspomagająca• Obserwacja, jeśli guz jest asymptotyczny <p>Chemioterapia obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none">• monoterapię: dokсорubicyna, dakarbazyna, epirubicyna, ifosfamid;• monoterapię: trabectedin, eribulin• terapię złożoną opartą na antracyklinach: ifosfamid+ dokсорubicyna lub epirubicyna i/lub dakarbazyna• złożone schematy leczenia: gemcytabina+docetaxel, winorelbina lub dakarbazyna, temozolomid+pegylowana izosomalna dokсорubicyna+winorelbina <p>W niektórych typach histologicznych przerzutowych lub zaawansowanych MTM obiecujące wyniki</p>

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
	<p>otrzymano stosując leki ukierunkowane molekularnie, w tym sirolimus w monoterapii w PEC-oma i w nawracającej limfangioleiomiomatozie lub nawracającym naczyniakomięśniakotłuszczaku. Wytoczne wyraźnie wskazują, iż w ramach aktywnego leczenia systemowego (terapia celowana) zaleca się stosowanie sirolimusu, everolimusu i temsirolimusu w PEC-oma i limfangioleiomiomatozie.</p>
<p>Europa ESMO 2014</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia MTM (mięsak tkanek miękkich) z uwzględnieniem PEComa i limfangioleiomiomatozy.</p> <p>Metodyka: Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa, opinie ekspertów</p> <p>Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku dojrzałych MTM o określonej lokalizacji. Operacja powinna zostać wykonana przez chirurga specjalizującego się w leczeniu MTM.</p> <p>W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku braku usunięcia całego guza, zaleca się zindywidualizowane leczenie (po konsultacji z pacjentem). Możliwymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia i/lub radioterapia (poziom wiarygodności dowodów III, A) lub • Hipertermia narządu z czynnikiem alfa martwicy w skojarzeniu z melfalanem (poziom wiarygodności dowodów III, A) jeśli guz ogranicza się do kończyny lub regionalna hipertermia w skojarzeniu z chemioterapią (poziom wiarygodności dowodów I B). <p>Leczenie zaawansowanego MTM z metachronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie operacyjne (jeśli możliwe jest całkowite usunięcie przerzutów), • Chemioterapia dopuszczalna jako uzupełnienie leczenia operacyjnego w przypadku występowania czynników prognostycznych (krótki okres między pojawianiem się przerzutów oraz duża liczba przerzutów); <p>Leczenie zaawansowanego MTM z synchronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna, • Leczenie operacyjne jako uzupełnienie, gdy możliwe jest całkowite usunięcie ognisk przerzutowych; <p>Leczenie zaawansowanego MTM z przerzutami poza płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna. <p>Schemat stosowanej chemioterapii:</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowe leczenie – terapia skojarzona: antracykliny + ifosfamid (pod względem wydłużenia czasu przeżycia, nie ma klinicznie udowodnionej przewagi terapii skojarzonej nad doksorubicyną w monoterapii) • Taksany lub gemcytabina +/- docetaksel (mięsaki naczyń krwionośnych) • Doksorubicyna + dakarbazyna (mięsaki gładkokomórkowe) • Imatynib (włókniakomięsaki skóry) <p>Mimo braku rzetelnych dowodów naukowych na skuteczność poniższych schematów, w przypadku niepowodzenia terapii I linii stosuje się:</p> <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamid (w standardowej dawce jeśli nie stosowano wcześniej, lub w zwiększonej dawce - jeśli stosowano) • Trabektydyna (szczególnie skuteczna w mięsakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięsakach oraz tłuszczakomięsakach śluzowatych) • Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii) • Dakarbazyna + gemcytabina (mięsaki gładkokomórkowe) • Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięsaków) <p>Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej progresji choroby zaleca się stosowanie ridaforolimusu.</p> <p>W odniesieniu do specyficznych typów histologicznych mięsaków dostępne są niepotwierdzone dowody na aktywność niektórych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym inhibitorów mTOR w nowotworach z epithelioidnych komórek przynacyniowych (PEC-oma), często związanych ze stwardnieniem guzowatym.</p>
<p>Europa ERS 2010</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia limfangioleiomiomatozy (tzw. LAM lymphangioleiomyomatosis)</p> <p>1) Sirolimus nie powinien być przepisywany rutynowo poza środowiskiem badań klinicznych w leczeniu płucnej limfangioleiomiomatozy. Pacjentom ze zdiagnozowaną chorobą LAM powinno się oferować udział w badaniach klinicznych zawsze, gdy jest to możliwe.</p> <p>W angiomyolipoma (guz nerki) inhibitory mTORs nie powinny być stosowane w ramach leczenia I linii</p> <p>2) Stosowanie sirolimusum może być rozważone w przypadkach indywidualnych, u pacjentów ze stwierdzonym nagłym pogorszeniem funkcji płuc. Jeśli stosuje się sirolimus, efekty terapii powinny być szczegółowo monitorowane w kierunku tolerancji leku i wpływu leku na funkcję płuc. Stosowanie sirolimusu powinno zostać natychmiast przerwane w przypadku gdy planowany jest przeszczep płuc.</p>

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja																				
<p>Polska PTOK 2013 (zaktualizowane 28.10.2014 r.) CMKP 2013</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia MTM z uwzględnieniem PEComa i limfangioleiomiomatozy.</p> <p>Metodyka: Stanowisko autorów rekomendacji na podstawie wyników badań klinicznych</p> <p>Rekomendacje dotyczą leczenia MTM (mięsak tkanek miękkich) z uwzględnieniem PEComa.</p> <p>W leczeniu chorych na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnej RTH i/lub CTH), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (składające się przynajmniej z patomorfologa, radiologa, chirurga onkologa, radioterapeuty, onkologa klinicznego i rehabilitanta).</p> <p>Tabela 3. Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakach tkanek miękkich</p> <table border="1" data-bbox="379 600 1426 824"> <thead> <tr> <th>Stopień zaawansowania</th> <th>Leczenie chirurgiczne</th> <th>Radioterapia*</th> <th>Chemioterapia*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+/?</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>?/+</td> <td>?</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych, z wyjątkiem uzupełniającej RTH pooperacyjnej lub RTH paliatywnej, ? — indywidualizacja postępowania.</p> <p>Wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego chorych na MTM przy przestrzeganiu następujących ogólnych zasad postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wyłączenie leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym — uzasadnione u chorych na MTM w stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, położenie powierzchowne, wiekość ≤ 5 cm) według TNM; ▪ radykalne leczenie chirurgiczne i uzupełniająca RTH (uzasadnia to podejmowanie leczenia MTM wyłącznie w ośrodkach z zakładem RTH) — MTM w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB, IIC); ▪ prospektywne badania kliniczne (optymalnie — z zastosowaniem CTH i RTH przedoperacyjnej) — zaawansowane miejscowo MTM z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (wysoki stopień złośliwości histologicznej G3–G4 i wielkość > 10 cm — III stopień wg TNM, M0), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi; ▪ postępowanie analogiczne do prowadzonego w leczeniu pierwotnym — wszystkie wznovy (miejscowy nawrót) MTM; ▪ rozpoczynanie leczenia od CTH, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwych do wycięcia) radykalizacja postępowania (radykalne wycięcie zmiany pierwotnej w skojarzeniu z CTH i miejscowe leczenie przerzutów) — MTM w IV stopniu zaawansowania (N1, M1). <p>Leczenie skojarzone w postaci szerokiego wycięcia MTM oraz radioterapia uzupełniająca pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej nowotworu w 85–90% przypadków. Nie ma natomiast jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po zastosowaniu uzupełniającej CTH, ale w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia uzupełniającego (szczególnie w chemiowrażliwych typach histologicznych, np. synovial sarcoma) lub skojarzeniu CTH z hipertermią.</p> <p>W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm: leczenie chirurgiczne ▪ Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm: leczenie chirurgiczne (I linia), radioterapia pooperacyjna (II linia) ▪ Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm: Leczenie chirurgiczne (I linia), radioterapia pooperacyjna (II linia) ▪ Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm: leczenie eksperymentalne (I linia) - radioterapia 	Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*	I	+	-	-	II	+	+	-	III	+	+	+/?	IV	?/+	?	+
Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*																		
I	+	-	-																		
II	+	+	-																		
III	+	+	+/?																		
IV	?/+	?	+																		

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
	<p>przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna; Leczenie chirurgiczne Leczenie eksperymentalne (III linia): radioterapia pooperacyjna/ chemioterapia pooperacyjna.</p> <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3 - 6 miesięcy przez ≥5-10 lat.</p> <p>W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następową CTH; ▪ bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe). <p>Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna). Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz trabektedyna w ramach drugiej linii leczenia. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i schematy wielolekowe (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można jedynie rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości.</p> <p>Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu. Niektóre z nich posiadają zarejestrowane wskazania w MTM: imatyn b (w GIST i DFSP), sunityn b (w GIST), trabektedyna (w myxoid/round-cell liposarcoma i leiomyosarcoma), pazopanib (w różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii).</p> <p>Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych podtypach histologicznych MTM, w tym inhibitory mTOR w PEC-oma oraz limfangioleiomiomatozie.</p>
<p>Jóźwiak 2015</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia stwardnienia guzowatego.</p> <p>Metodyka: Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa.</p> <p>Obecnie w leczeniu guzów mózgu SEGA (podwysięciółkowych gwiazdziaków olbrzymiokomórkowych) oraz guzów nerek angiomiolipoma (AML) u chorych ze stwardnieniem guzowatym zastosowanie ma everolimus. Inhibitory mTOR wykazują także korzystne działanie na inne objawy stwardnienia guzowatego, dla których everolimus nie ma rejestracji, m.in. na padaczkę oraz rosnące zmiany skórne.</p> <p>Aktualnie w praktyce klinicznej stosuje się 2 inhibitory szlaku mTOR: everolimus posiadający rejestrację FDA i EMA do leczenia guzów SEGA (niezależnie od wieku pacjenta) i AML (u pacjentów powyżej 18 roku życia) w stwardnieniu guzowatym, oraz sirolimus stosowany w transplantologii oraz w onkologii (np. rak jasnokomórkowy nerki), ale nieposiadający rejestracji do stosowania w stwardnieniu guzowatym.</p> <p>Pomimo braku rejestracji istnieje szereg publikacji dokumentujących korzystne działanie sirolimusu w leczeniu stwardnienia guzowatego, zwłaszcza w odniesieniu do guzów nerek, guzów mózgu (SEGA), oraz lekoopornych napadów padaczkowych.</p> <p>Wskazane jest stosowanie leków zgodnie z ich rejestracją i w każdym przypadku, jeśli istnieje taka możliwość, u chorego ze stwardnieniem guzowatym i guzem SEGA lub AML należy dążyć do zastosowania leku zarejestrowanego. W sytuacjach, które nie są objęte rejestracją leku, lub gdy zastosowanie leku zarejestrowanego nie jest możliwe z innych przyczyn (brak tolerancji, inne), można rozważyć zastosowanie leku niezarejestrowanego, biorąc pod uwagę dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa dostępne w literaturze.</p> <p>W leczeniu guzów SEGA związanych ze stwardnieniem guzowatym w sytuacjach, gdy nie jest możliwe zastosowanie leku zarejestrowanego, można rozważyć zastosowanie sirolimusu, gdyż istnieją dowody na jego skuteczność w tym wskazaniu. Należy podkreślić, że w czasie prowadzonych u chorych ze stwardnieniem guzowatym kuracji inhibitorami mTOR podawanymi doustnie z powodu guzów nerek i mózgu dokumentuje się skuteczność tego typu leczenia także w stosunku do wielu innych objawów stwardnienia guzowatego.</p> <p>Zarówno w przypadku stosowania w guzach mózgu, jak i nerek, dowiedziono niezbicie, że przerwanie leczenia inhibitorem mTOR prowadzi do odrostu guza. Z tego względu leczenie inhibitorem mTOR powinno być podejmowane u tych chorych, u których jest to konieczne, i będzie prowadzone być może przez wiele lat.</p> <p>Leczenie rapamycyną prowadzi się nie tyle w oparciu o ściśle określoną dawkę, co o utrzymywane stężenie leku we krwi. Z tego względu musi być prowadzona kontrola stężenia leku. Badania te należy wykonywać często, początkowo co tydzień, następnie co 2 tygodnie. Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od dawki 0,5mg/m² powierzchni ciała, aby osiągnąć poziom stężenia leku we krwi 3-6ng/ml. W przypadku braku skuteczności dawkę można podnieść do osiągnięcia stężenia leku we krwi 6-10ng/ml. Może to się wiązać ze</p>

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
	zwiększonym ryzykiem objawów ubocznych leku, przy czym należy pamiętać, że w transplantologii utrzymywane stężenie leku we krwi wynosi 10-20ng/ml.
<p style="text-align: center;">Stany Zjednoczone TSCI 2013</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia guzów SEGA u pacjentów z stwardnieniem guzowatym</p> <p>Metodyka: Stanowisko autorów rekomendacji na podstawie wyników badań klinicznych.</p> <p>Guzy SEGA były do tej pory leczone wyłącznie operacyjnie z powodu braku odpowiedzi na chemioterapię lub radioterapię oraz ryzykiem wtórnego nowotworu. Obecnie istnieją dane z badań świadczące o skuteczności inhibitorów mTOR w zmniejszaniu SEGA (badania dotyczące everolimusu). Efekty uboczne, które wystąpiły u pacjentów leczonych sirolimusem przez okres ponad 10 lat były akceptowalne. Po uzyskaniu odpowiedzi początkowej przy jednoczesnym zahamowaniu wzrostu guza możliwe jest zredukowanie dawki mTORi. Należy mieć na uwadze iż pomimo zachęcających wyników z badań, z nieznanymi powodami, odpowiedź na mTORi jest zmienna. Wzrost guzów SEGA przy zastosowaniu terapii mTORi jest zjawiskiem niezwykle rzadkim, a w przypadku zaistnienia sytuacji w której dojdzie do ponownego wzrostu – przebiega on bezobjawowo. Stosowanie mTORi powoduje efekty uboczne, spośród których najpowszechniej występują zapalenie jamy ustnej i infekcje górnych dróg oddechowych. Rekomenduje się, aby decyzje o leczeniu były wyważone i podejmowane po uwzględnieniu wielu czynników unikalnych dla indywidualnych pacjentów z TSC, uwzględniające ich stan kliniczny, uwarunkowania anatomiczne, specyficzne dla SEGA, doświadczenie chirurgów, doświadczenie placówki medycznej w stosowaniu terapii mTORi, dotychczasowa historia resekcji SEGA, inne choroby współistniejące, oraz preferencje pacjentów.</p> <p>Duże guzy związane są z wyższą śmiertelnością z powodu konieczności bardziej radykalnego odśrobnienia tkanki i większym ryzykiem krwotoków. Nawracające guzy świadczą o inwazyjności guza. Takie uwarunkowania uzasadniają zastosowanie terapii mTORi.</p> <p>Stosowanie terapii lekowej jest uzasadnione również w przypadku wielokrotnych guzów, które mają często charakter obustronny, oraz zmian, dla których całkowita resekcja jest niemożliwa, ponieważ może dojść do wzrostu pozostałego fragmentu guza.</p> <p>Leczenie samodzielne lub uzupełniające mTORi przed resekcją może prowadzić do zmniejszenia guza, zwiększać bezpieczeństwo interwencji chirurgicznej, całkowicie zapobiegać zabiegowi chirurgicznemu. Dodatkowo obserwuje się korzystny wpływ na poprawę stanu w angiomiolipoma, naczyniakowłóknaku twarzy oraz we współistniejącej LAM (poprawia funkcje płuc). Wczesne leczenie mTORi może zmieniać naturalny bieg choroby i zapobiegać rozwojowi zmian związanych z TSC. Pojawiły się również doniesienia świadczące o korzystnym wpływie na zmniejszenie ataków padaczki.</p> <p>Zalety płynące ze stosowania mTORi przeważające nad leczeniem chirurgicznym co należy mieć na uwadze rozważając metody leczenia.</p>

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych wnioskuje się, że stosowanie inhibitorów mTOR w tym sirolimusu jest dopuszczalne i często rekomendowane w leczeniu guzów mózgu SEGA oraz guzów nerek AML, w szczególności zmian nieresekcyjnych u chorych ze stwardnieniem guzowatym a także szczególnych przypadków PEC-oma oraz w limfangioleiomiomatozie. Jeśli to możliwe, leczenie winno być prowadzone w środowisku badań klinicznych, zwłaszcza w przypadku limfangioleiomiomatozy.

5. Wskazanie dowodów naukowych

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnej sirolimusum we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25 kwietnia 2016 roku. Strategie wyszukiwania dla bazy Cochrane Library przedstawiono w rozdziale 9.2. niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do raportu.

Populacja: osoby chore na stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epitheloidalnych komórek przynaczyniowych.

Interwencja: sirolimusum.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono – wszystkie punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem.

Typ badań: badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, ale co najmniej badania z grupą kontrolną z randomizacją (RCT); wyłączano doniesienia konferencyjne oraz badania opublikowane jedynie w formie abstraktu.

Inne: publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.

Do raportu Agencji włączano publikacje, w których dostępne były wyniki dla osób chorych na wnioskowane wskazania.

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne Sasongko 2015 oraz Peng 2014 dotyczące leczenia sirolimusem (jedno badanie dot. everolimusu *Krueger 2010*) chorych na stwardnienie guzowate. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do przeglądów. Natomiast dla wskazania limfangioleiomiomatoza odnaleziono 1 badanie RCT – McCormack 2011. W przypadku wskazania: nowotwór z epitheloidalnych komórek przynaczyniowych nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, stąd jako dowody naukowe należy traktować odnalezione zalecenia kliniczne.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do przeglądów dot. skuteczności sirolimusu w stwardnieniu guzowatym.

Parametr	Kryteria włączenia	
	Sasongko 2015	Peng 2014
Typ Badań	wszystkie rodzaje nierandomizowanych badań	wszystkie rodzaje badań
Populacja	chorzy na stwardnienie guzowate z rozpoznaniem guzów SEGA lub AML nerek i wątroby	pacjenci z AML nerki lub sLAM dla których okres obserwacji wynosił przynajmniej rok
Interwencje	Rapamycyna (sirolimus) lub jego analogii stosowane w celu zmniejszenia guzów	sirolimus
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	objętość i/lub średnica guza oraz zdarzenia niepożądane	ocena skuteczności i bezpieczeństwa
Inne kryteria	język angielski, dostępność on-line w bazie PubMed	Nie ograniczono
Kryteria wykluczenia	pomiar wielkości narządu a nie guza, brak litych guzów, guzy niezwiązane z TSC	przeglądy, opisy przypadków, serie przypadków dotyczące mniej niż 10 chorych

Sasongko 2015

Do przeglądu *Sasongko 2015* włączono 4 badania kohortowe oraz 4 opisy przypadków. Prospektywne badanie *Krueger 2010* było jednoośrodkową otwartą próbą fazy I-II, badanie *Dabora 2011* otwartym jednoramiennym badaniem wieloośrodkowym, *Cabrera-Lopez 2011* to jednoośrodkowe, niezaślepienie i nie kontrolowane badanie IV fazy, natomiast *Davies 2011* opisano jako wieloośrodkowe, nierandomizowane otwarte badanie II fazy. Populację w badaniach stanowili chorzy na stwardnienie guzowate z guzami SEGA i/lub naczyńkami nerki lub wątroby.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Sasongko 2015.

Typ	Badanie	Rozpoznanie /genotyp	N	Dawka [mg/dzień]	Poziom we krwi [ng/ml]	Wiek [lata]	Czas obserwacji Mediana [m-c]	Leczenie [m-c]
Opis przypadków	<i>Franz 2006</i>	SEGA/TSC2	3	2-7	7.7-10.9	14.5-21	-	2.5-20
	<i>Wienecke 2006</i>	AML/TSC2	1	0,5	4-5	19	-	7
	<i>Birca 2010</i>	SEGA/TSC2	1	1	3.3-4.5	8	-	5
	<i>Lam 2010</i>	SEGA i AML/TSC2	1	5-7	10-15	9	3	12
Badania kohortowe	<i>Krueger 2010</i>	SEGA	28	3*	5-15	3-34	3	6
	<i>Dabora 2011</i>	SEGA i AML/TSC1 i TSC2	36	2-6	3-15	19-60	4	12
	<i>Lopez 2011</i>	bd	17	1	4-8	>10	6	12
	<i>Davies 2011</i>	bd	10	0,5**	3-6***	NS	5	24

*mg/m2, **mg/m2/dzień, ***ng/dl NS-nie określono

Wpływ terapii mTORi na guzy SEGA analizowano w 2 badaniach kohortowych: *Dabora 2011* i *Krueger 2010* oraz 3 opisach przypadków: *Franz 2006*, *Birca 2010* i *Lam 2010*. Do analizy włączono 3 pacjentów z publikacji Franz u których ocenianym punktem końcowym była objętość guza. Zaobserwowano zmniejszenie się guza u wszystkich pacjentów (MD [95%CI] -1.7 cm³ (-4.6; 1.2; p=0.3) w ciągu 2.5-20 miesięcy.

W publikacji *Birca 2010* opisywano jednego pacjenta z dwoma guzami SEGA. W ciągu 3 miesięcy obserwacji jeden zmniejszył się z 38.7 mm do 24.3 mm, natomiast drugi z 31.3 mm do 21.8 mm.

W badaniu *Lam 2010* analizie poddano jednego z 3 pacjentów, u którego oceniano średnicę guza. W ciągu 3 m-cy guz uległ zmniejszeniu z 35 mm do 26 mm (MD [95%CI] -12.00 mm (-17.70;6.30 p=0.05). Nie zaobserwowano dalszych zmian w 6 i 9 miesiącu obserwacji. U kolejnych dwóch nastąpiła redukcja guza o 50-60% względem parametrów przed leczeniem.

W publikacji *Dabora 2011* opisywano 13 pacjentów z guzami o średnicy od 9-30 mm. Do analizy włączono wyniki 11 chorych, którzy uczestniczyli w 12 miesięcznej terapii. W 7 przypadkach zaobserwowano zmniejszenie guza natomiast u 4 pacjentów nie odnotowano żadnych zmian w stosunku do średnicy wyjściowej (MD [95%CI] wyniosła -4.3 mm (-9.66;1.06; p=0.1).

W badaniu *Krueger 2010* raportowano wyniki terapii ewerolimusem u 28 pacjentów z SEGA z których 1 został wyłączony po 4,5 miesiąca. Analizowano zmiany w objętości guzów w 3, 6, 12, 18 i 24 m-cu. Odnotowano zmniejszanie się guzów wraz z postępem terapii (średnie z wyników wyniosły odpowiednio: po 3 m-cach 0,88 cm³, po 6 m-cach - 1,04 cm³; po 12 m-cach 0,99cm³; po 18 m-cach 1,11 cm³). Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę w redukcji objętości guzów u 27 pacjentów po 6 m-cach. (MD [95%CI] -1,01 cm³(-2,33;0,03; p=0,06).

Analiza przeprowadzona przez autorów przeglądu wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie całkowitej redukcji objętości guzów SEGA u 30 pacjentów leczonych sirolimusem i ewerolimusem w ciągu 3-12 m-cy obserwacji w porównaniu do wyjściowej objętości guzów. (MD [95%CI] -1.23 cm³ (-2,32;-0,13) p=0.03).

W zakresie analizy dotyczącej pomiaru średnicy guzów, do której włączono 13 pacjentów również wykazano istotną statystycznie różnicę po 5-12 miesiącach leczenia. (MD [95%CI] -7.95 mm (-11.82;-4.01) p<0.0001) w porównaniu do parametrów początkowych.

Tabela 6. Wpływ terapii sirolimusem i everolimusem na guzy SEGA (Sasongko 2015).

Badanie	Objętość [cm ³]				Średnia różnica (95% CI)
	wyjściowa	n	Po leczeniu	n	
Opisy przypadków	2.9±2.4	3	1.2±0.9	3	-1.7(-4.6,1.2)
Krueger 2010*	2.45 ±2.81	27	1.3±1.48	27	-1.01(-2.33,0.03)
Suma efektów	p=0.03				-1.23 (-2.32,-0.13)
Średnica [mm]					
Opisy przypadków	35±3.7	2	23±1.8	2	-12.00 (-17.70,6.30)
Dabora 2011	16.7±6.4	13	12.4±6.9	11	-4.3 (-9.66,1.06)
Suma efektów	p<0.0001				-7.91 (-11.82,-4.01)

Do analizy dotyczącej skuteczności mTORi w guzach nerki AML włączono 3 badania kohortowe i jeden opis przypadku.

W publikacji *Wienecke 2006* opisano przypadek pacjenta z guzem o objętości wyjściowej 134 cm³. Po 5 m-cach terapii sirolimusem badanie MRI wykazało zmniejszenie się zmiany chorobowej do 39 cm³. Po 7 m-cach guz zmniejszył się do 23 cm³ i wówczas zaprzestano leczenia. Następnie, po upływie 15 m-cy od pierwszego podania zaobserwowano ponowne powiększenie się guza do objętości 116 cm³. Ponownie poddano chorego terapii sirolimusem co spowodowało ponowne zmniejszenie się zmiany do 45 cm³ po 3 m-cach leczenia.

W badaniu *Cabrera-Lopez 2011* wzięło udział 17 pacjentów z TSC, z których jeden został wyłączony po 11 m-cach z powodu wznowy rumienia guzowatego natomiast inny pacjent przerwał badanie po 13 m-cach z powodu białkomoczu który ustąpił po zaprzestaniu leczenia. Okres obserwacji wynosił 24 m-ce natomiast pomiarów dokonywano w 6 i 12 miesiącu terapii. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę

w porównaniu z objętością początkową guza zarówno po 6 miesiącach obserwacji (MD [95%CI] -34,00 cm³ (24,62; -43,38; p=0,0000) jak również po roku (MD [95%CI] -39,50 cm³ (-48,85; -30,15; p≤0,00001).

W badaniu *Dabora 2011* raportowano wyniki 36 chorych na TSC, z których 8 osób zostało wyłączonych z badania. 4 osoby nie mogły uczestniczyć w spotkaniach dotyczących terapii a 4 doświadczyły zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (1 hospitalizacja z powodu mononukleozy, 1 przypadek neuroendokrynnego nowotworu trzustki, 1 hospitalizacja z powodu krwawienia w związku z AML, 1 hospitalizacja z powodów neurologicznych). Podczas rocznej terapii obserwacji dokonywano po 4,8 i 12 miesiącach. Zmiany średnicy guza zaobserwowane po 4 miesiącach dla 29 chorych nie były istotne statystycznie (MD [95%CI] -36,00 mm (28,67; -100,67; p=0,28). Po 8 miesiącach obserwacji u 29 pacjentów zaobserwowano dalsze zmniejszenie się guzów (MD [95%CI] -62,00 mm (0,04; -124,04; p=0,05). Po roku trend ten utrzymał się u 28 chorych (MD [95%CI] -67,00 mm (-3,55; -130,45; p=0,05).

W badaniu *Davies 2011* z 10 chorych z TSC wyłączono 3 osoby. Zaobserwowano zmniejszanie się średnicy guza już w 2 miesiącu terapii (MD [95%CI] -8,00 mm (118,15; -134,15; p=0,9), w 6 miesiącu (MD [95%CI] -16,3 mm (103,13; -135,73; p=0,79), po 12 m-cach (MD [95%CI] -69,8 mm (15,39; -154,99 p=0,11) i po 24 m-cach (MD [95%CI] -69,8 mm (15,39; -154,99; p=0,2).

Analiza przeprowadzona przez autorów przeglądu wykazała **istotną statystycznie różnicę** pomiędzy **objętością początkową guzów a objętością po 12 miesięcznym leczeniu sirolimusem 16 pacjentów** (MD [95%CI] -39,5 cm³ (-48,85; -30,15; p<0,00001). Podobne wyniki dała analiza średniej wartości średnicy guza przeprowadzona dla wyników 35 pacjentów. **Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszanie się guzów względem wyjściowej średnicy** (MD [95%CI] -69,03 mm (-158,05; 12,65; p=0,008).

Tabela 7. Skuteczność terapii sirolimusem i everolimusem w leczeniu naczyńkomięśniaka nerki.

Badanie	Objętość [cm ³]				Średnia różnica (95% CI)
	wyjściowa	n	Po leczeniu	n	
Cabrera Lopez 2011	62.6±18.3	17	23.1±7.0	16	-39.5 (-30.15,-48.85)
Suma efektów	p≤0.00001				-39.5 (-48.85,-30.15)
	Średnica [mm]				
Dabora 2011	212±146	36	145±113	28	-67 (-3.55,130.5)
Davies 2011	135.5±135.6	10	62.8±20.1	7	-69.80 (15.39,-154.99)
Suma efektów	p=0.008				-69.03 (-158.05,12.65)

W prospektywnym badaniu kohortowym *Dabora 2011* raportowano wyniki chorych z guzami AML w wątrobie. Spośród 5 uczestników badania wyłączono 1 chorego. U pacjentów zaobserwowano zmniejszanie się guzów już po 4 miesiącach terapii (MD [95%CI] -12,80 mm (-0,1; -25,5; p=0,05). Następnie po 8 m-cach zaobserwowano niewielki wzrost guzów (MD [95%CI] -12,5 mm (1,33; -26,33; p=0,08) w stosunku do wartości odnotowanej po 4 m-cach leczenia. Po 12 m-cach guz był nieco większy niż na początku terapii (MD [95%CI] 2,7 mm (28,42; -23,02; p=0,08). Badanie nie wykazało skuteczności sirolimusu w leczeniu guzów AML w wątrobie.

Peng 2014

Do przeglądu *Peng 2014* włączono 4 badania: *Bissler 2008*, *Cabrera-Lopez 2011*, *Davies 2011* i *Dabora 2011*. W przeglądzie analizowano wyniki 94 pacjentów leczonych sirolimusem, z których 82 miało zdiagnozowaną TSC, natomiast 12 chorowało na sLAM. W ciągu rocznego leczenia odsetek pacjentów utraconych z badania wyniósł 19,1% (18 z 94), natomiast dla okresu 24 miesięcy odsetek ten wyniósł 25,5% (24 z 94). 4 pacjentów zostało wyłączonych z analizy z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowaniem sirolimusu (białkomocz, rumień guzowaty, nawracająca biegunka, obrzęki obwodowe). 8 pacjentów wyłączono z powodu poważnych działań niezwiązanych z leczeniem. 1 pacjent z ciężką postacią sLAM zmarł w czasie badania. 3 pacjentów nie spełniało protokołu badania, 2 zostało wyłączonych z powodu nieprzestrzegania protokołu badania, natomiast 6 pacjentów nie stawiało się na spotkania weryfikacyjne związane z terapią.

W badaniach oceniano wielkość guzów za pomocą MRI lub tomografii komputerowej - na początku badania po 12- i 24-miesiącach. W 2 próbach oceniano objętość guzów AML, a w kolejnych 2 najdłuższą średnicę. Odpowiedź definiowano jako odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcję guza o ponad 30% sumy najdłuższej średnicy lub 50% objętości względem wartości wyjściowej. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odpowiedzi pomiędzy badaniami. W ciągu 12 miesięcy odsetek odpowiedzi wyniósł 45,7% (43 z 94) w analizie ITT i 56,6% (43 z 76) w analizie PP. U pacjentów leczonych 2 lata odsetek odpowiedzi wyniósł 43,5% (20 z 46) w analizie ITT i 54,1% (20 z 37) w analizie PP.

Wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie po drugim roku odsetek odpowiedzi wyniósł 5% (2 z 40) w analizie ITT i 6,1% (2 z 33) w analizie PP. W badaniach *Davies 2011* i *Cabrera-Lopez 2011* nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w redukcji wielkości guza w pierwszym i drugim roku.

W badaniu *Bissler 2008* i *Dabora 2011* zaobserwowano ponowny wzrost guza po zakończeniu rocznego leczenia sirolimusem. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy w przeglądzie *Peng 2014*.

Badanie	Metoda pomiaru guza	Wartości bezwzględne (95% CI)/p-value			Średni % spadek (95% CI)		p-value
		Wartość wyjściowa	12-miesiące	24-miesiące	12-miesiące	24-miesiące	
Bissler 2008	Objętość (ml)	71.6 (22.3,120.9)	36.5 (-12.8,85.8)	74.9 (21.1,128.6)	46.8 (34.4, 59.2)	14.1 (-0.1,28.3)	<0.001
Cabrera-Lopez 2011	Objętość (ml)	62.7 (24.1,101.3)	23.1(8.3,37.8) /0.004	21.7(11.3,32.1) P=0.010	66.4 (57.0, 75.8)	62.1 (51.4,72.7)	0.205
Davies 2011	Najdłuższa średnica (cm)	7.1 (5.3, 9.0)	5.4 (4.0,6.9) /<0.001	4.9 (3.1,6.6)/<0.001	24.1 (17.8, 30.4)	29.9 (22.3,37.6)	0.127
Dabora 2011	Najdłuższa średnica (cm)	Wszyscy pacjenci 21.2 (15.5, 26.9) z sirolimus 26.8 (18.7, 34.8) bez sirolimus 14.3 (7.7, 21.0)	Wszyscy pacjenci 14.5 (10.1, 18.9)	z sirolimus 18.1 (10.9, 25.4)/0.008 bez sirolimus 14.3 (7.4,21.2)/0.921	Wszyscy pacjenci 29.9 (22, 37)	z sirolimus 33.5 (20.3,46.8) bez sirolimus - 1.1 (-10.0,12.2)	<0.001

McCormack 2011

W odnalezionym badaniu klinicznym II fazy zastosowano leczenie sirolimusem u 89 pacjentów z zdiagnozowaną limfangioleiomiomatozą (LAM), z umiarkowanym upośledzeniem funkcji płuc. Było to badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, porównujące skuteczność sirolimusu z placebo. Dawka sirolimusu wynosiła od 5-15 ng/ml (z wyjątkiem 4 pacjentów, u których zastosowana dawki niższe od dawek terapeutycznych w celu kontroli zdarzeń niepożądanych). Okres obserwacji wyniósł 24 miesiące.

Głównym analizowanym punktem końcowym badania była różnica pomiędzy grupami w zakresie zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1). Podczas okresu leczenia spadek FEV1 wynosiło od 12±2 ml na miesiąc w grupie placebo (43 pacjentów) oraz 1±2 ml na miesiąc w grupie leczonej sirolimusem (46 pacjentów; p<0,001). Bezwzględna różnica w zmianach średniej wartości FEV1 wyniosła 153 ml (11%). W porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych sirolimusem, w 12 miesiącu obserwacji, stwierdzono poprawę stanu klinicznego pod względem natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), czynnika wzrostu śródbłonna nacyniowego (VEGF-D), jakości życia oraz funkcjonalnej wydolności organizmu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie przerw podczas 6-minutowego spaceru, a także w badaniu zdolności dyfuzji gazu w płucach (DLCO).

Po odstawieniu sirolimusu stwierdzono ponowne pogorszenie się funkcji płuc, w porównaniu do grupy placebo.

Na podstawie przeprowadzonego badania można wnioskować, iż u pacjentów z zdiagnozowaną chorobą LAM – lymphangioleiomatosis, leczenie sirolimusem stabilizuje funkcję płuc, redukuje poziom czynnika wzrostu śródbłonna nacyniowego oraz jest związane z redukcją objawów oraz poprawą jakości życia. Stosowanie sirolimusu może być zatem użyteczne w leczeniu wybranych przypadków LAM.

Tabela 9. Efekt sirolimusu i wybrane punkty końcowe drugorzędowe podczas leczenia na podstawie badania *McCormack 2011*

Funkcje płuc	Wartość w 12 miesiącu		Zmiana od wartości wyjściowej			Zmiana w ciągu miesiąca		
	Placebo (n=34)	Sirolimus (n=41)	Placebo (n=34)	Sirolimus (n=41)	P value	Placebo (n=43)	Sirolimus (n=46)	p - value
FEV1 (ml)	1272±414	1383±394	-134±182	19±124	<0.001	-12±2	1±2	<0.001
FVC (ml)	2843±668	2780±735	-129±233	97±260	0.001	-11±3	8±3	<0.001
Całkowita pojemność płuc (ml)	5464±1217	4944±982	-7±650	94±504	0.65	-2±7	8±7	0.34

Pojemność zalegająca (ml)	2502±969	2112±617	-16 ±514	38±538	0.61	-3±7	4±7	0,46
Czynnościowa pojemność zalegająca (ml)	3260±968	2912±660	-123±521	53±335	0.43	-11±6	6±6	0,049
DLCO (ml/mmHg/min)	9.61±4.06	9.62±3.92	-0.62±2.89	-0.06±1.50	0.38	-0.06±0.03	-0.01±0.02	0,17
6 min spacer (m)	418±107	431±104	26±51	24±59	0,99	1.47±0.87	1.65±0.81	0,88
Jakość życia (punktacja wg EuroQOL)*	65.60±18.47	73.71±18.03	-2.34±15.77	6.10±16.96	0,02	-0.21±0.20	0.39±0.19	0,03
Całkowita ocena funkcjonalnej wydolności organizmu	2.33±0.47	2.35±0.49	-0.05±0.24	0.10±0.38	0,08	-0.009±0.004	0.005±0.004	0,03
VEGF-D (pg/ml)	2444±3862	862±540	-14.81±1113	-1032±1301	0.001	-2.42±17.23	-88.01±16.6	0.001

5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje

Sasongko 2015

Zdarzenia niepożądane opisane w 8 doniesieniach naukowych włączonych do przeglądu Sasongko 2015 wystąpiły u nieco ponad połowy pacjentów poddanych terapii mTORi, którzy doświadczyli przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane u 99 pacjentów w badaniach włączonych do przeglądu Sasongko 2015

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów	Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów
Owrzodzenie jamy ustnej	54.5	Nieregularna menstruacja	5.1
Hipertriglicydemia	28.3	Krwawienie z nosa	5.1
Infekcja górnych dróg oddechowych	26.3	Nieżyt żołądka i jelit	4
Trądzik/trądzikopodobne zapalenie skóry	19.2	Zapalenie ucha zewnętrznego	4
Zapalenie zatok	16.2	Podwyższony poziom ALT, SGPT	4
Białkomocz	16.2	Infekcja gastryczna	3
Hipercholesterolemia	15.2	Kaszel	3
Grzybica/inne problemy skórne	14.1	Podwyższony poziom kinazy kreatyninowej	3
Leukocytoza	14.1	Obrzęki obwodowe	3
Biegunka	12.1	Zmęczenie	3
Anemia	12.1	Wymioty	2
Zapalenie ucha środkowego	10.1	Przerost dziąseł	1
Gorączka	8.1	Bóle mięśni	1
Zapalenie podskórnej tkanki łącznej	8.1	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1
Ból stawu	8.1	Sucha skóra	1
Infekcja dróg moczowych	7.1	Depresja	1
Ból głowy	6.1	Przybranie na wadze	1
Limfopenia	6.1	Niedoczynność tarczycy	1
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	5.1	Uszkodzenie siatkówki	1

Peng 2014

W ramach analizy bezpieczeństwa opartej na wynikach 4 badań (*Bissler 2008, Cabrera-Lopez 2011, Davies 2011, i Dabora 2011*) zaobserwowano stosunkowo rzadkie przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem sirolimusu. Najczęściej występowały łagodne i średnio nasilone reakcje na lek (powyżej 10%) takie jak: zapalenie jamy ustnej, biegunka, infekcje dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, hiperlipidemia, ból, zmiany skórne, nieregularna menstruacja, supresja szpiku kostnego (leukopenia, anemia) oraz białkomocz. U ponad 20% pacjentów wystąpiło zapalenie jamy ustnej, infekcje dróg oddechowych, zmiany skórne i hiperlipidemia. Ww. reakcje uboczne były dobrze tolerowane dzięki i łagodzone farmakologicznie lub w wyniku zmniejszenia dawki leku.

Odnotowano siedem poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem leku sirolimus w wyniku których doszło do hospitalizacji pacjentów. Obejmowały one: zapalenie płuc, zapalenie gardła, infekcję klatki piersiowej, biegunkę, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie podskórnej tkanki łącznej oraz zapalenie jamy ustnej. Odnotowano 2 przypadki śmierci w ramach 4 badań, i obaj pacjenci mieli ostrą limfangioleiomiomatozę. Jeden pacjent zmarł w wyniku infekcji dróg oddechowych, gdzie przyczyna śmierci najprawdopodobniej była powiązana z immunosupresyjnymi cechami leku sirolimus oraz z pogorszeniem funkcji płuc. Inny pacjent, który wycofał się z badania, zmarł nagle w domu. Autopsja nie została przeprowadzona, ale prawdopodobną przyczyną śmierci była arytmia lub zatorowość płucna.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem sirolimusu na podstawie przeglądu Peng 2014

	Bissler 2008	Cabrera-Lopez 2011	Davies 2011	Dabora 2011	Ogółem
Liczba pacjentów	N=25	N=17	N=16	N=36	N=94
Trądzik/wysypka trądzikopodobna (%)	3 (12)	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (11.1)	11 (11.7)
Zapalenie podskórnej tkanki łącznej (%)	3 (12)	Nie podano	2 (12.5)	Nie podano	5 (5.3)
Biegunka (%)	5 (20)	3 (17.6)	1 (6.3)	4 (11.1)	13 (13.8)
Hiperlipidemia (%)	13 (52)	5 (29.4)	2 (12.5)	18 (50.0)	38 (40.4)
Hypochromia (%)	Nie podano	3 (17.6)	1 (6.3)	8 (22.2)	12 (12.8)
Leukopenia (%)	1 (4)	Nie podano	Nie podano	14 (38.9)	15 (16.0)
Nieregularna menstruacja (%)	3 (12)	3 (17.6)	Nie podano	5 (13.9)	11 (11.7)
Ból (%)	7 (28)	Nie podano	Nie podano	13 (36.1)	20 (21.3)
Zapalenie gardła (%)	1 (4)	Nie podano	1 (6.3)	Nie podano	2 (2.1)
Białkomocz (%)	1 (4)	1 (5.9)	5 (31.3)	10 (27.8)	17 (18.1)
Infekcje dróg oddechowych (%)	13 (52)	Nie podano	5 (31.2)	9 (25)	27 (28.7)
Zapalenie jamy ustnej (%)	17 (68)	5 (29.4)	6 (37.5)	21 (58.3)	49 (52.1)
Infekcje dróg moczowych (%)	3 (12)	1 (5.9)	3 (18.8)	6 (16.7)	13 (13.8)
Inne zmiany skórne (%)	6 (24)	1 (5.9)	1 (6.3)	4 (11.1)	12 (12.8)

Sirolimus jest skuteczną i bezpieczną metodą w leczeniu guzów nerek (AML) lub LAM oraz w terapii guzów SEGA i guzów LAM u pacjentów z TSC. Należy mieć jednak na uwadze że badania włączone do przeglądów nie są randomizowane i obejmują tylko dwuletni okres obserwacji, co utrudnia wnioskowanie o długoterminowej przewadze skuteczności sirolimusu nad działaniami niepożądanymi.

McCormack 2011

W badaniu *McCormack 2011* odnotowano łącznie 718 przypadków zdarzeń niepożądanych w grupie PLC vs 959 przypadków w grupie leczonej sirolimusem. Łączna liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 18 w grupie PLC natomiast u chorych poddanych terapii mTORi liczba ta wyniosła 23 przypadki. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie stosującej sirolimus. Ciężkość tych zdarzeń była natomiast podobna w obu grupach. Szczegółowe informacje podano poniżej.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane obserwowane u pacjentów w badaniu McCormack 2011.

Zdarzenie niepożądane	Wszystkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane
-----------------------	---------------------------------	-------------------------------

	Czas leczenia		Czas obserwacji		Czas leczenia		Czas obserwacji	
	placebo	sirolimus	placebo	sirolimus	placebo	sirolimus	placebo	sirolimus
Alergia lub epizod immunologiczny	13	11	1	1	-	-	-	-
Zaburzenia słuchu bądź objawy uszne	2	4	0	1	-	-	-	-
Zaburzenia układu krwiotwórczego	4	12	1	0	0	1	0	0
Arytmia	0	2	0		0			2
Zaburzenia sercowe – ogólnie	12	15	3	2	0	5	0	0
Zgon nie związany ze zdarzeniem	0	0	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia dermatologiczne	41	106	8	11	8			11
Zaburzenia endokrynologiczne	3	2	2	0	0	0	1	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	181	275	12	20	1	3	0	0
Krwawienie	14	17	3	1	0	0	1	0
Zaburzenia funkcji wątroby/trzustki	1	0	1	0	0	0	1	0
Zakażenia	74	78	20	24	3	2	1	0
Zaburzenia funkcji układu chłonnego	8	15	6	0	-	-	-	-
Zaburzenia metaboliczne	26	56	1	6	0	1	0	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	21	35	2	4	0	1	0	1
Zaburzenia neurologiczne	27	33	4	7	-	-	-	-
Zaburzenia widzenia	3	8	1	2	-	-	-	-
Ból	115	130	9	13	1	7	0	0
Zaburzenia układu oddechowego	121	97	17	32	13	2	0	0
Zaburzenia układu moczowo-płciowego	8	11	0	2	-	-	-	-
Zaburzenia seksualne/	8	5	0	0	-	-	-	-

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Rapamune

W najbardziej aktualnej wersji ChPL Rapamune wymienia się wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych w ramach badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, tj.:

- występujące **bardzo często** ($\geq 1/10$):
 - zakażenia układu moczowego
 - trombocytopenia, niedokrwistość,
 - hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia,
 - ból głowy,
 - torbiele limfatyczne, nadciśnienie,
 - ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności,
 - trądzik,
 - bóle stawów,
 - obrzęki obwodowe, gorączka, ból,
 - zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi,

- występujące **często** (od $\geq 1/100$ do $1/10$):
 - posocznica, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, opryszczka zwykła, zakażenia grzybicze, wirusowe i bakteryjne (takie jak zakażenia wywołane przez *Mycobacterium*, w tym gruźlica, wirusy Epsteina- Barr, CMV, wirusy ospy wietrznej i półpaśca),
 - rak skóry
 - zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno- mocznicowy, leukopenia, neutropenia,
 - cukrzyca,
 - tachykardia,
 - zakrzepica żył głębokich,
 - zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa,
 - zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze,
 - zmiany w wynikach,
 - prób wątrobowych,
 - wysypka
 - martwica kości
 - białkomocz,
 - nieprawidłowe gojenie, obrzęki,
 - zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT

Źródło: ChPL Rapamune

Dane o bezpieczeństwie na podstawie stron URPL, EMA i FDA.

W dniu 26.04.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa pochodzących ze strony URPL, EMA i FDA, innych niż zamieszczonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rapamune.

Na stronie internetowej URPL i EMA nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

Na stronie *Food and Drug Administration* odnaleziono następujące informacje które wskazują na wzrost śmiertelności u stabilnych pacjentów po przeszczepie wątroby po przejściu z leczenia inhibitorami kalcyneuryny (CNI) na schemat leczenia immunosupresyjnego sirolimusem (Rapamune).

Badanie zostało przeprowadzone przez producenta sirolimusu, firmę Wyeth.

Źródło: FDA

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Sirolimus jest obecnie refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – ryczałt, we wskazaniu rejestracyjnym: „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku” oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych: „Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach; zespół gumiatychnych zmian barwnikowych.”

Tabela 13. Dane z Obwieszczenia MZ z dn. 25 kwietnia 2016 r. dotyczące leku Rapamune (sirolimus).

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
Sirolimus	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml but.+30 strzyk.	5909990893645	937,18	984,04	1020,77	1018,3	ryczałt	5,67
	Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	5909990985210	461,47	484,54	509,15	509,15	ryczałt	3,2

Objaśnienia skrótów: CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy. Ceny podano w [zł].

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

Przeprowadzenie oszacowania wydatków uzależnione jest od przekazania przez ekspertów klinicznych danych odnośnie populacji pacjentów i dawkowania. Do dnia 29.04.2016 r. nie przekazano do Agencji opinii zawierających tego typu dane.

W związku z brakiem takich danych, podjęto próbę kalkulacji prognozy wydatków na wnioskowany lek. Opis metodyki znajduje się poniżej.

Opis metody prognozowania wydatków oraz ograniczenia analizy

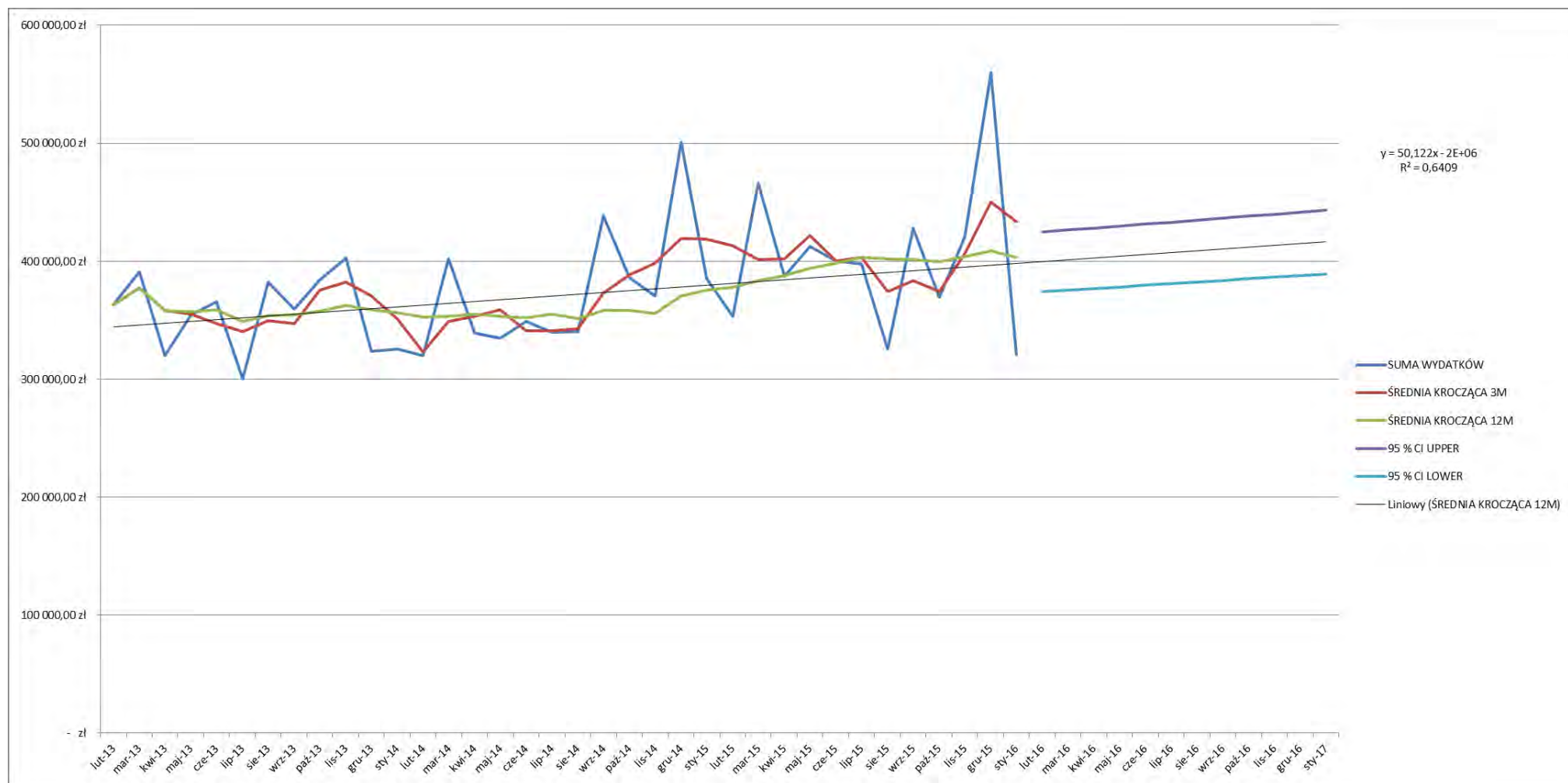
Prognozę wydatków oparto na danych DGL NFZ (za IkarPro.pl) z okresu luty 2013 – styczeń 2016. DGL NFZ sprawozdaje dane wg EAN z podziałem na refundację apteczną i szpitalną, zatem prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą NFZ nie zbiera danych na temat wskazania w jakim dane opakowanie jest refundowane. Stanowi to niewątpliwie najpoważniejsze ograniczenie analizy, jednak alternatywą byłoby jedynie nieprzedstawienie żadnych oszacowań.

Poziomy wydatków z początku obowiązywania ustawy refundacyjnej mogą charakteryzować się pewnymi specyficznymi zaburzeniami i obniżać dokładność prognozy, dlatego też zdecydowano się wykorzystać dane z ostatnich trzech lat. Przyjęcie trzyletniego okresu obserwacji pozwala, wg powszechnie przyjętej dobrej praktyki, przedstawić prognozę maksymalnie na rok, co wystarcza do wypełnienia celu niniejszego opracowania. Należy jednak zaznaczyć, że dostępna seria danych, nawet jeśli wykorzystać dane od lutego 2013 roku, jest dość krótka – jest to kolejne ograniczenie niniejszej prognozy.

Miesięczne wydatki wyrównano stosując kwartalną i roczną średnią ruchomą, co pozwoliło usunąć wpływ zaburzeń sezonowych. Rozkład wyrównanych sezonowo wydatków NFZ w latach poprzednich może sugerować liniowy charakter zależności. Do danych wyrównanych w schemacie rocznym dopasowano metodą najmniejszych kwadratów linię prostą. Z uwagi na dobre dopasowanie oraz pilny charakter analizy odstąpiono od testowania wpływu bardziej wyrafinowanych metod wyrównania sezonowego. Sprawdzone wpływ pominięcia pierwszych jedenastu obserwacji na prognozę (tj. tych, dla których średnia ruchoma jest liczona na mniej niż 12 obserwacjach pierwotnych).

Najważniejsze wyniki analizy wydatków zaprezentowano poniżej. Wyniki szczegółowe, w tym wydatki miesięczne, znajdują się na dołączonej do raportu płycie CD¹.

¹ Plik Sirolimus_Colistin.xlsx



Wydatki na refundację apteczną dla leku Rapamune, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie luty 2015 – styczeń 2016 4,84 mln zł.

Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły ok. 403 tys. zł (95% CI 362-444 tys. zł).


Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie luty 2016 – styczeń 2017, wynoszą 4,89 mln zł (95% CI 4,58-5,20 mln zł).

Prognozowany jest zatem niewielki wzrost wydatków na refundację apteczną Rapamune rok do roku o 1%. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego wzrostu wydatków o 6%. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 64% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych.

7. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 9 ekspertów klinicznych, przy czym na dzień zakończenia prac otrzymano 1 odpowiedź.

Tabela 14. Opinia ekspercka dotycząca wnioskowanej technologii.

Ekspert	Opinia
	<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „Poza sirolimusem w leczeniu farmakologicznym zmian narządowych i padaczki lekoopornej w SG stosowany mógłby być ewerolimus.”</p> <p>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię „Wzrosła liczba zabiegów operacyjnych guzów mózgu i nerek o wysokim ryzyku, które teraz leczone są inhibitorem mTOR.”</p> <p>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „Brak jest opracowań farmakoekonomicznych, jednak stosowanie systemowe inhibitora mTOR pozwala na jednoczesne leczenie guzów nerek, mózgu i innych, które wymagałyby leczenia odrębnymi zabiegami operacyjnymi.”</p> <p>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu „Inhibitor mTOR jest uznawany za leczenie najskuteczniejsze w przypadkach niemożliwego radykalnego zabiegu operacyjnego lub współistniejących wielu zmian narządowych i padaczki w SG.”</p> <p>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce „Inhibitor mTOR jest rekomendowany w przypadkach niemożliwego radykalnego zabiegu operacyjnego lub współistniejących wielu zmian narządowych...”</p> <p>Argumenty za finansowaniem wnioskowanej technologii: „Leczenie inhibitorem mTOR pozwala na uzyskanie długoterminowego zmniejszenia guzów związanych ze stwardnieniem guzowatym, dzięki czemu można uniknąć kosztownych i ryzykownych zabiegów operacyjnych: neurochirurgicznych w przypadku guzów mózgu typu SEGA; nefrektomii i leczenia nerkozastępczego w przypadku guzów nerek. Istnieje wiele dowodów na skuteczność inhibitora mTOR w leczeniu dodanym do leków przeciwpadaczkowych w padaczce lekoopornej związanej ze stwardnieniem guzowatym. Zastosowanie inhibitora mTOR systemowo umożliwia jednoczesne leczenie padaczki oraz wielu zmian narządowych.”</p> <p>Argumenty własne dotyczące finansowania: „(...) finansowanie leczenia sirolimusem w SG pozwala na skuteczne leczenie zmian guzowatych w mózgu i nerkach oraz innych narządach u dzieci i dorosłych z SG. Pozwala także na skuteczniejsze leczenie padaczki lekoopornej u pacjentów z SG.”</p>

8. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 10.05.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Rapamune (sirolimus), we

wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epitheloidalnych komórek przynależnych.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (leczenie guzów mózgu SEGA oraz guzów nerek AML) chorych na nowotwory komórek epitheloidalnych lub limfangioleiomiomatozę zaleca się terapię inhibitorami m-TOR m.in. sirolimusem.

W oparciu o wskazania rejestracyjne leku Votubia (everolimusu), które są zbieżne z ocenianym wskazaniem off-label dla sirolimusu, a także zgodnie z opinią eksperta klinicznego można uznać iż stanowi on alternatywę terapeutyczną względem ocenianej technologii. Należy jednak zauważyć, że lek Votubia (everolimus), nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Rekomendacja kliniczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej NCCN 2016, ESMO 2014, ERS 2010, PTOK 2013, CMKP 2013, Józwiak 2015, Roth 2013, u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (leczenie guzów mózgu SEGA oraz guzów nerek AML) PEC-oma i/lub LAM zaleca się terapię inhibitorami m-TOR m.in. sirolimusem.

W opinii eksperta klinicznego inhibitor mTOR jest uznawany za leczenie najskuteczniejsze w przypadkach niemożliwego radykalnego zabiegu operacyjnego lub współistniejących wielu zmian narządowych występujących w stwardnieniu guzowatym.

Analiza kliniczna

Analiza przeprowadzona przez autorów przeglądu *Sasongko 2015* wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie całkowitej redukcji objętości guzów SEGA u 30 pacjentów leczonych sirolimusem i ewerolimusem przez okres od 3 do 12 miesięcy. (MD [95%CI] -1.23 cm^3 (-2,32;-0,13) $p=0.03$).

W zakresie analizy dotyczącej pomiaru średnicy guzów, do której włączono 13 pacjentów leczonych sirolimusem przez okres od 5-12 miesięcy, również wykazano istotną statystycznie różnicę w porównaniu do parametrów początkowych (MD [95%CI] -7.95 mm (-11.82;-4.01) $p<0.0001$).

Analiza dotycząca skuteczności sirolimusu w leczeniu guzów AML w nerkach u 16 pacjentów wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy objętością początkową guzów a objętością po 12 miesiącach leczenia sirolimusem (MD [95%CI] $-39,5 \text{ cm}^3$ (-48,85;-30,15; $p<0,00001$). Podobne wyniki dała analiza średniej wartości średnicy guza przeprowadzona dla wyników 35 pacjentów. Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie się guzów względem wyjściowej średnicy (MD [95%CI] $-69,03 \text{ mm}$ (-158,05; 12,65; $p=0.008$).

W przeglądzie *Peng 2014* analizowano skuteczność leczenia sirolimusu w terapii angiomiolipoma nerek. Całkowita odpowiedź guzów nerki AML wyniosła 46,8% (44 z 94) w pierwszym roku terapii, natomiast u pacjentów leczonych dwa lata odsetek odpowiedzi wyniósł 43,5% (20 z 46). Wśród pacjentów, którzy przegrali leczenie po drugim roku odsetek odpowiedzi wyniósł 5% (2 z 40).

W badaniu *McCormack 2011* obejmującym 89 pacjentów leczonych przez 12 miesięcy sirolimusem, stwierdzono poprawę stanu klinicznego pod względem natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-D), jakości życia oraz funkcjonalnej wydolności organizmu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie przerw podczas 6-minutowego spaceru, a także w badaniu zdolności dyfuzji gazu w płucach (DLCO).

Bezpieczeństwo

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w publikacjach włączonych do analizy były: zapalenie jamy ustnej, biegunka, infekcje dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, hiperlipidemia, ból, zmiany skórne, nieregularna menstruacja, supresja szpiku kostnego (leukopenia, anemia) oraz białkomocz. Odnotowano 2 przypadki śmierci w ramach 4 badań włączonych do przeglądów. Obaj pacjenci mieli ostrą limfangioleiomiomatozę. Jeden pacjent zmarł w wyniku infekcji dróg oddechowych, najprawdopodobniej w związku z immunosupresyjnymi cechami leku oraz z pogorszeniem funkcji płuc. Inny pacjent, który wycofał się z badania, zmarł nagle a prawdopodobną przyczyną śmierci była arytmia lub zatorowość płucna.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W celu określenia wydatków na finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanych wskazaniach niezbędne są opinie ekspertów klinicznych. Do dnia 29.04.2016 r. nie otrzymano opinii ekspertów umożliwiających oszacowanie takich wydatków.

Wydatki na refundację apteczną dla leku Rapamune, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie luty 2015 – styczeń 2016 4,84 mln zł.

Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły ok. 403 tys. zł (95% CI 362-444 tys. zł).

Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie luty 2016 – styczeń 2017, wynoszą 4,89 mln zł (95% CI 4,58-5,20 mln zł).

Prognozowany jest zatem niewielki wzrost wydatków na refundację apteczną Rapamune rok do roku o 1%. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego wzrostu wydatków o 6%. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 64% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych.

9. Załączniki

9.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

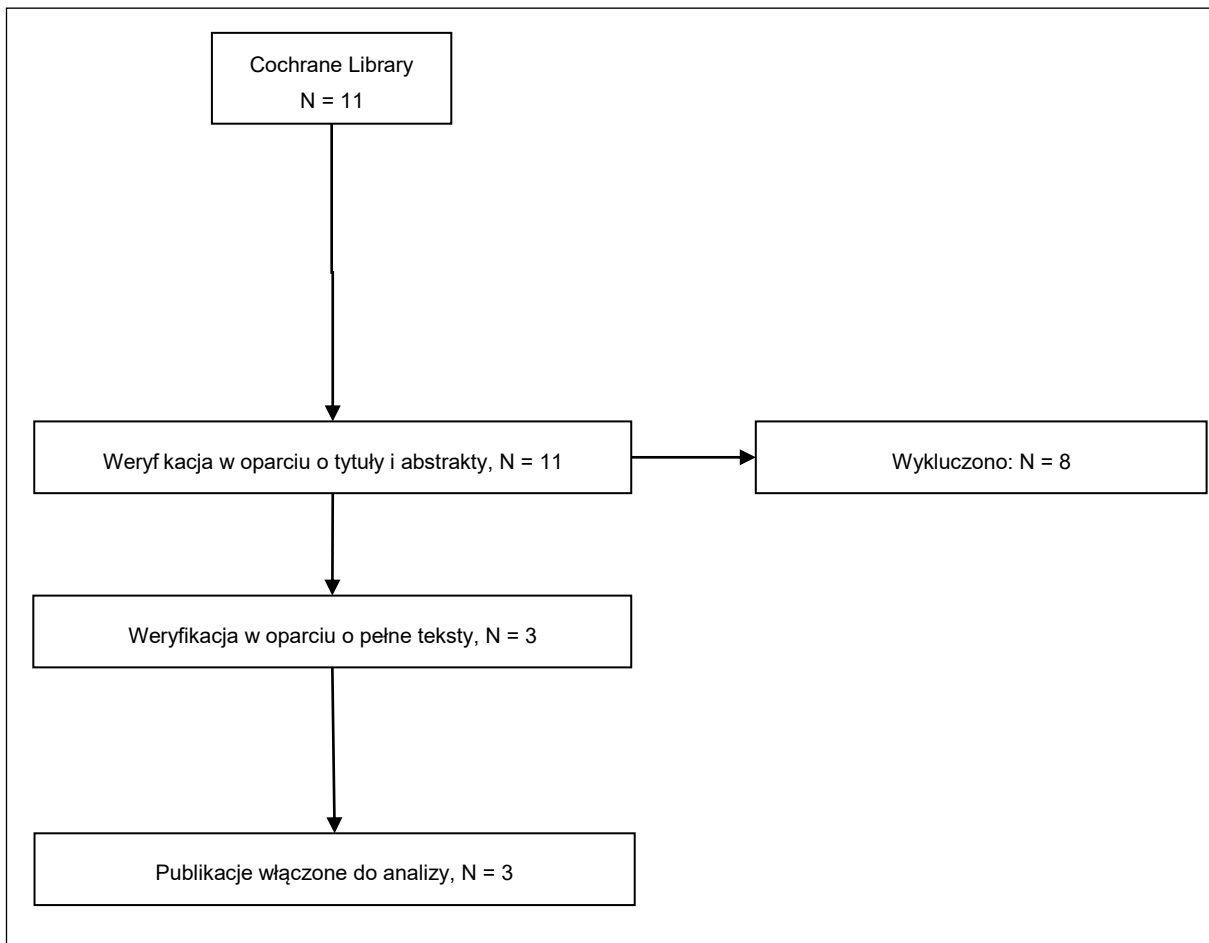
Nr Raportu Agencji	Tytuł
AOTM-OT-431-4-2014	Raport w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D48.1, Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: Tkanka łączna i inne tkanki miękkie. realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 25.04.2016 r.)

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees 1304
#2	sirolimus or rapamycin:ti (Word variations have been searched) 1258
#3	#1 or #2 1921
#4	lymphangioleiomyomatosis:ti (Word variations have been searched) 23
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioleiomyomatosis] explode all trees 10
#6	#4 or #5 24
#7	#3 and #6 7
#8	MeSH descriptor: [Perivascular Epithelioid Cell Neoplasms] explode all trees 13
#9	Perivascular epithelioid cell or PEC or PEComa:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 36
#10	#8 or #9 49
#11	#3 and #10 5
#12	Tuberous sclerosis:ti (Word variations have been searched) 55
#13	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees 19
#14	#12 or #13 56
#15	#3 and #14 11

9.3. Diagram selekcji badań



10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

McCormack 2011	McCormack F. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(17):1595-1606.
Peng 2014	Peng Z. Efficacy and Safety of Sirolimus for Renal Angiomyolipoma in Patients with Tuberous Sclerosis Complex or Sporadic Lymphangioleiomyomatosis: A Systematic Review. <i>The Journal of Urology</i> . Vol. 192, 1424-1430, November 2014
Sasongko 2015	Sasongko TH. Rapamycin and its analogues (rapalogs) for Tuberous Sclerosis Complex associated tumors: a systematic review on non-randomized studies using meta-analysis. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2015; 10: 95.

Rekomendacje kliniczne

PTOK 2013	Meder J. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2013
ESMO 2014	Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Sarcoma Network Working Group, European Society for Medical Oncology, <i>Annals of Oncology</i> 23 (Supplement 7), 2014
NCCN 2016	National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines). Soft tissue sarcoma. 2016.
CMKP 2013	Rutkowski P. Krzemieniecki K. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych —2013 r.
ERS 2010	European Respiratory Society (ERS LAM Task Force) Johnson S.R. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. <i>Eur Respir J</i> 2010; 36:14-26.
ITSC 2012	Roth J. Subependymal Giant Cell Astrocytoma: Diagnosis, Screening, and Treatment. Recommendations From the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012 Zalecenia dotyczące pozarejestacyjnego stosowania rapamycyny (Rapamune) w stwardnieniu guzowatym

Pozostałe publikacje

ChPL Rapamune	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolia (15.01.2015)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27)