



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sirolimus

we wskazaniu: Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach

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

Raport nr OT.434.47.2016

Data ukończenia: 21.10.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
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
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-CSF	ang. granulocyte colony-stimulating factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
Hg	hemoglobina
IG	immunoglobuliny G
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MMF	mykofenolan motefylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PO	poziom odpłatności
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b 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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zdarzenia niepożądane

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	7
3. Interwencja oceniana i komparatory	9
3.1. Interwencja oceniana	9
3.1.1. Wskazania zarejestrowane	9
3.1.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:.....	10
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	10
3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	11
4. Opinie ekspertów	11
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
5.1. Rekomendacje kliniczne	12
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
6. Wskazanie dowodów naukowych	17
6.1. Skuteczność kliniczna i praktyczna.....	17
6.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	19
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	23
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
7.1.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	23
8. Podsumowanie	25
8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	25
9. Załączniki	27
Załącznik 1	27
Strategia wyszukiwania publikacji	27
10. Piśmiennictwo	28

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2016-04-01 PLA.4600.207.2016.1.ISU
---	---------------------------------------

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. z 2016 r. poz. 1526, 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 2015 r. poz. 581, 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. z 2016 r., poz. 1526):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających sirolimus refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 19 sierpnia 2016 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 przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - 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

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU z dnia 01.04.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego 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.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Jednocześnie Minister Zdrowia poinformował, że zgodnie z dotychczasową praktyką zlecenia na podstawie art. 40 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) na kolejne okresy dla poszczególnych leków (określonych kodami EAN) będą wysyłane do Agencji w miesiącu poprzedzającym miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu A.1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne we wskazaniu ujętym w zleceniu MZ były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-20/2014, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – w porównaniu do ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- zaktualizowano informacje dotyczące wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

Tabela 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-20/2014.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 nową publikację zawierającą schemat leczenia cytopenii w przebiegu ALPS (Rao 2015). Dodatkowo, w opracowaniu przedstawiono zalecenia zawarte w publikacji George 2016 oraz Teachey 2013b (nieuwzględnione w poprzednim raporcie). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.1. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (opracowań pierwotnych i wtórnych) odnaleziono dodatkowo publikację Bride 2016 – wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 7.1.1. niniejszego opracowania zaktualizowano informacje dotyczące wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Cytopenia to niedobór w ilości elementów morfotycznych krwi.

Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) to zakłócenie homeostazy limfocytów, w wyniku mutacji jednego z genów w szlaku apoptozy zależnego od Fas. 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.

U około 70% chorych na ALPS rozwija się choroba autoimmunologiczna, w większości przypadków jest to cytopenia.

[Teachey 2012]

Epidemiologia

Rozpowszechnienie i zapadalność na ALPS są nieznane. Szacunkowo wskazuje się na około 500 chorych z ALPS na całym świecie, jednak oszacowanie to nie zostało potwierdzone 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.

[Oliviera 2010, 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.

[Rao 2011, Blessing 2013]

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).

[Rao 2011, Teachey 2012]

Diagnostyka

Kryteria obowiązkowe:

- Chroniczna (> 6 miesięcy) niezłośliwa limfoproliferacja,
- Podwyższony poziom podwójnie negatywnych limfocytów T we krwi obwodowej,

Kryteria dodatkowe:

Pierwszorzędowe

- zaburzenie apoptozy powiązanej z Fas stwierdzone w badaniu in vitro;
- mutacja genu Fas, FasL lub kaspazy 10 (somatyczna lub germinalna);

Drugorzędowe

- podwyższony poziom określonych biomarkerów;
- wynik badania immunohistochemicznego świadczący o ALPS, potwierdzony przez doświadczonego histopatologa;
- cytopenia autoimmunologiczna oraz hipergammaglobulinemia poliklonalna;
- ALPS lub niezłośliwe postacie limfoproliferacji w wywiadzie rodzinnym.

Od roku 2010 przyjęto, że ALPS może zostać zdiagnozowane definitywnie, gdy spełnione zostaną oba kryteria obowiązkowe, oraz jeden z pierwszorzędowych warunków dodatkowych. Za prawdopodobne ALPS uważa się potwierdzenie spełnienia obu kryteriów obowiązkowych oraz jednego z drugorzędowych dodatkowych kryteriów diagnostycznych.

[Oliviera 2010]

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. Wśród skutecznych metod leczenia wskazywane są mykofenolan mofetylu i sirolimus. 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.

W jednej z najnowszych publikacji, George 2016 – dotyczącej postępowania w leczeniu ALPS u dzieci, wskazano, że autoimmunologiczne objawy choroby, szczególnie występowanie cytopenii, najczęściej wymagają interwencji z wykorzystaniem leczenia immunosupresyjnego. Autorzy podkreślają, że leczenie wykorzystujące splenektomię i rytuksymab są powszechnie stosowane w leczeniu choroby autoimmunologicznej, w tym cytopenii, ale mogą być przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z ALPS, podczas gdy mniej znane terapie (na przykład rapamycyną [sirolimus]) wydają się być bardzo skuteczne w leczeniu ALPS. Publikacja ta w postępowaniu terapeutycznym u dzieci z ALPS wskazuje na kortykosteroidy

(krótkotrwałe leczenie; w leczeniu podtrzymującym skojarzenie z dożylnymi immunoglobulinami), w drugiej linii leczenia natomiast mykofenolan mofetylu, a także sirolimus: w przypadku niepowodzenia leczenia długotrwałą terapią MMF (dotyczy pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby), lub w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby, a także z klinicznie istotną limfoproliferacją, autorzy publikacji wskazują na wprowadzenie sirolimusa. Do czasu wyczerpania wszystkich możliwości terapeutycznych obejmujących inne leki immunosupresyjne, autorzy rekomendują unikanie przeprowadzenia splenektomii oraz stosowania rytuksymabu. W kolejnej linii leczenia autorzy publikacji wskazują także na winkrystynę, metotreksat, merkaptopurynę, oraz skojarzenie pirymetaminy z sulfadiazyną, jednak ilość tych danych jest zbyt mała by mogły powstać spójne zalecenia dotyczące zastosowania tych substancji w przedmiotowym problemie.

W publikacjach wskazuje się także na przeszczep komórek macierzystych, jednak jest on wskazany u pacjentów z chłoniakiem, ciężkimi i opornymi na leczenie cytopeniami, a także u pacjentów z homozygotyczną i heterozygotyczną mutacją Fas. Dodatkowo, doświadczenie związane z wykonaniem przeszczepu u pacjentów z ALPS jest ograniczone do kilku opisanych przypadków.

[Teachey 2012, Shah 2014, Rao 2015, George 2016]

Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia przedmiotowego wskazania przedstawiono w rozdziale 5.1. niniejszego opracowania.

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 ci wymagają wykonania przeszczepu szpiku kostnego, aby zapewnić dalsze przeżycie.

[Blessing 2013a]

3. Interwencja oceniana i komparatory

3.1. Interwencja oceniana

Sirolimus

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

Mechanizm działania: Sirolimus 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 sirolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że sirolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolemowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-sirolimus 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]

3.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy „Rapamune 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”.

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]

3.1.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

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

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska / opinie Agencji dotyczące ocenianej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie
Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną sirolimumum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zasadne jest finansowanie sirolimu pacjentów z ALPS szczególnie w celu leczenia cytopenii. Sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków w konsekwencji prowadząc do zahamowania aktywacji limfocytów prowadząc do immunosupresji. Dowody kliniczne potwierdzają skuteczność sirolimu w ww. wskazaniu w przypadkach opornych na inne leczenie.</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: sirolimumum 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) oporne 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 Targrt 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>
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>

Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze zawierające 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.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Publikacje dotyczące postępowania w przypadku opornych na leczenie (kortykosteroidami i immunoglobulinami) cytopenii wskazują na mykofenolan mofetylu (MMF), zaś w przypadku braku odpowiedzi na MMF - na rozważenie leczenia **sirolimumem** (m.in. Teachey 2013, Rao 2015). W publikacji Rao 2015 wskazano dodatkowo, że w przypadku niektórych pacjentów pewną opcję terapeutyczną stanowi zastosowanie innych środków chemioterapeutycznych i immunosupresyjnych np. winkrystyny, metotreksatu, merkaptopuryny, azatiopryny, cyklosporyny, czy hydroksychlorochiny (takie rozwiązanie może być zastosowane zgodnie z decyzją lekarza, dostosowaną do indywidualnego pacjenta, w celu uniknięcia lub przynajmniej odsunięcia w czasie splenektomii). W publikacji George 2016 jako drugą linię leczenia wskazano stosowanie MMF (w przypadku postaci choroby od łagodnej do umiarkowanej) oraz sirolimus (w przypadku postaci choroby od umiarkowanej do ciężkiej lub klinicznie istotnej limfoproliferacji); w przypadku braku odpowiedzi na leczenie MMF w leczeniu postaci choroby od łagodnej do umiarkowanej należy włączyć **sirolimus**. Substancje takie jak winkrystyna, metotreksat, merkaptopuryna, oraz skojarzenie pirymetaminy z sulfadiazyną wskazywane są tu jako dalsza linia leczenia, jednakże, jak wskazano wcześniej, dane dotyczące skuteczności tych leków w leczeniu opornych cytopenii cechują się obniżoną wiarygodnością, by mogły powstać spójne zalecenia dotyczące zastosowania tych substancji w przedmiotowym problemie.

W publikacji Miano 2015 (wyniki na podstawie przeglądu danych medycznych pacjentów z autoimmunizacyjnymi cytopeniami), 11/12 pacjentów z cytopeniami w przebiegu ALPS wymagało dalszej terapii po zastosowaniu pierwszej linii leczenia; MMF podawany był jako druga linia leczenia u 9 osób, oraz jako trzecia linia leczenia (po zastosowaniu CsA - cyklosporyna A) u 2 pacjentów. W badaniu tym, wszyscy

pacjenci którzy otrzymali leczenie MMF odpowiedzieli na leczenie, w związku z czym nie otrzymali już sirolimusu.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. M. Siedlarskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej (opinia przekazana na potrzeby raportu nr: AOTM BP 2012), wśród interwencji stosowanych w tym czasie w Polsce, w przedmiotowym wskazaniu „(...) 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 mofetilu (skuteczność około 60% pacjentów) i **sirolimus** jako lek z wyboru. (...) Leczeniem docelowym postaci o ciężkim przebiegu klinicznym jest przeszczepienie komórek macierzystych hematopoetycznych.”

W opinii [REDAKTOWANE] „(...) Sirolimus był stosowany u 5 dzieci z AIHA oraz 6 z małopłytkowością z powodzeniem w sytuacji niepowodzenia innego leku immunosupresyjnego – mykofenolanu mofetilu (MMF). (...) Sirolimus jest proponowany dla pacjentów z opornością na sterydy, nawrotem po stosowaniu rituximabu (przeciwciało monoklonalne przeciwko CD20 obecnemu na powierzchni limfocytów B).”

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

Dnia 14 listopada 2014 roku w Opinii nr 325/2014 RP uznała za zasadne objęcie refundacją za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...) we wskazaniu: cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS), począwszy od 1 stycznia 2013 r., dostępne są leki zawierające mykofenolan mofetilu, przedstawione poniżej:

Tabela 4. Zestawienie leków zawierających mykofenolan mofetilu refundowanych we wskazaniu: cytopenie w przebiegu ALPS (MZ 19.08.2016 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	5909990707515
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990707614
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	110 g (175 ml)	5909990980918
Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990750993
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990754472
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990718375
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990718405
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990715268
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 szt.	5909990807703
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990807741
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990638208

Wszystkie produkty zawierające mykofenolan mofetilu 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.

4. Opinie ekspertów

[REDAKTOWANE] „(...) Mechanizm działania był wskazówką do wykorzystania tego leku – jako immunosupresyjnego w zapobieganiu odrzucania przeszczepów narządowych – najczęściej nerki,

zmniejszania objawów autoimmunizacji i powiększania węzłów chłonnych oraz śledziona u pacjentów z ALPS (jako lek drugiego lub trzeciego rzutu). Kolejnym zastosowaniem było konsekwentne wykorzystanie zmniejszania objawów autoimmunizacji w zespole Evansa (autoimmunizacyjna małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczna) oraz niedokrwistości autohemolitycznej (AIHA). Sirolimus jest proponowany dla pacjentów z opornością na sterydy, nawrotem po stosowaniu rituximab (przeciwciało monoklonalne przeciwko CD20 obecnemu na powierzchni limfocytów B). (...) Sirolimus był stosowany u 5 dzieci z AIHA oraz 6 z małopłytkowością z powodzeniem w sytuacji niepowodzenia innego leku immunosupresyjnego – mykofenolanu mofetilu (MMF). (...) Ponadto we własnych obserwacjach mamy 4 pacjentów z ALPS leczonych sirolimusem w wieku poniżej 2 lat życia, bez powikłań, co wskazuje na możliwość stosowania go u małych dzieci. Jest to ważne ponieważ inne leki immunosupresyjne u małych dzieci mogą być stosowane z dużą ostrożnością ze względu na trwałe skutki niepożądane (np. zahamowanie wzrostu).

Podsumowując, ze względu na swój podstawowy mechanizm działania, stosunkowo niewielkie reakcje niepożądane (głównie w postaci zaburzeń lipidowych), dobrą tolerancję przez pacjentów, sirolimus może być stosowany we wszystkich schorzeniach o podstawowym mechanizmie autoimmunizacyjnym. Może być stosowany w monoterapii jak i łącznie z np. niską dawką sterydów co pozwala na obniżenie dawki sterydów w przewlekłym leczeniu. Może być stosowany u niemowląt i małych dzieci (obserwacje własne”).

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

5.1. Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych i rekomendacji leczenia ALPS wydanych przez towarzystwa naukowe. Odnaleziono natomiast publikację Rao 2015 dotyczącą schematu leczenia cytopenii w przebiegu ALPS, opracowanego na podstawie doświadczenia autorów publikacji.

Ponadto, odnaleziono publikację George 2016 dotyczącą postępowania terapeutycznego u dzieci z ALPS (wskazano również terapie stosowane w przypadku cytopenii w przebiegu ALPS) oraz publikację Teachey 2013 dotyczącą leczenia cytopenii (wskazano także postępowanie w przypadku cytopenii w przebiegu ALPS).

Rao 2015

Początkowa faza leczenia pacjentów z cytopenią (niedokrwistość autoimmunohemolityczna [AIHA], pierwotna małopłytkowość immunologiczna, neutropenia autoimmunologiczna) w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS) nie różni się zbyt od leczenia sporadycznie występujących cytopenii autoimmunologicznych w innych populacjach pacjentów. Wytyczne leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii (ASH 2011) mogą być zastosowane u pacjentów chorych na ALPS z trwałą oraz przewlekłą małopłytkowością. (Rao 2015)

Poniższe zasady zostały szczegółowo opisane jako wytyczne postępowania w leczeniu pacjentów z ALPS (z towarzyszącymi cytopeniami), na podstawie 15-letniego doświadczenia autorów:

1. Immunosupersja kortykosteroidami. Leczenie uderzeniową dawką leku powinno rozpocząć się od podania wysokiej dawki dożylnego metyloprednizolonu (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), może być konieczne zastosowanie wyższych dawek dożylnego metyloprednizonu, tj. do 30 mg/kg dziennie przez 1 do 3 dni.

Autorzy zwracają uwagę na powikłania związane ze steroidoterapią, takie jak nadciśnienie, hiperglikemia, zaćma, osteopenia, jałowa martwica głowy kości udowej, oraz sylwetka „cushingoidalna”, których występowanie skłaniało ich do unikania długoterminowego stosowania steroidów.

2. Dożylnie immunoglobuliny G (1-2 g/kg) zazwyczaj stosowane jest z wysoką – uderzeniową dawką dożylnego metyloprednizolonu. Taka terapia przynosi korzyści u niektórych pacjentów z ciężką niedokrwistością autoimmunohemolityczną (ang. AIHA) lub z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. ITP).

3. U pacjentów z ALPS z izolowaną przewlekłą neutropenią i powiązanymi zakażeniami, można oczekiwać korzyści ze stosowania dwa lub trzy razy w tygodniu małych dawek (1-2 µg/kg) rekombinowanych granulocytarnych czynników wzrostu (ang. G-CSF) podawanych podskórnie. Jednakże, G-CSF powinny być stosowane wyłącznie w leczeniu izolowanej neutropenii z towarzyszącymi zakażeniami, bez znacznego powiększenia śledziona tak, aby uniknąć możliwości dalszego powiększania lub pęknięcia śledziona, wywołanych działaniem G-CSF.

4. MMF – mykofenolan mofetylu. Autorzy wskazują na wyniki przeprowadzonych przez siebie badań w przeciągu ostatnich 15 lat (64 pacjentów, MMF w dawce 600 mg/m² podawany doustnie 2 razy dziennie;

60/64 pacjentów odpowiedziało na leczenie), które sugerują, że MMF umożliwia ograniczenie stosowania steroidów u pacjentów, u których występują cytopenie związane z ALPS. MMF powinien być podawany w trakcie steroidoterapii (przez co najmniej 2 tygodnie aby osiągnąć terapeutyczne stężenie leku w osoczu), podczas okresu zmniejszania dawek kortykosteroidów.

5. Sirolimus, inhibitor mTOR, był z powodzeniem zastosowany przez Teachey i innych badaczy u pacjentów z ALPS. Większość pacjentów stosujących sirolimus wykazuje dobrą odpowiedź w zakresie redukcji limfoproliferacji – często następuje znaczące zmniejszenie powiększonych węzłów chłonnych i śledziony. Wyniki morfologii krwi również ulegają normalizacji. Po początkowej dawce 3 mg/m², pacjenci mogą być poddani leczeniu podtrzymującemu, tj. sirolimus w dawce 2,5 mg/m² na dzień (maksymalna dawka dzienna 4 – 5 mg), w celu osiągnięcia docelowego dobowego poziomu leku, czyli od 5 do 15 ng/mL. U młodszych dzieci sirolimus może być metabolizowany szybciej niż u dorosłych, w związku z czym mogą one wymagać zwiększonego dawkowania leku 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.

6. 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, jak i autorów badania (rytuksymab stosowano u 26 pacjentów z cytopeniami w przebiegu ALPS; u 16 pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła przynajmniej 6 miesięcy, zaś wśród 7 z nich, tj. u pacjentów z ALPS i ITP, odpowiedź na leczenie trwała od roku do 4 lat. Dla porównania żadne z 3 dzieci z AIHA leczonych rytuksymabem nie odpowiedziało na leczenie. Obserwowane zdarzenia niepożądane to m.in.: przedłużająca się neutropenia oraz ciężka, długotrwała hipogammaglobulinemia. U niektórych pacjentów (z ALPS-U) wiele z tych zdarzeń niepożądanych trwało dłużej niż 5 lat od czasu zakończenia podania rytuksymabu. Objawy te stanowią dodatkowe obciążenie ryzykiem infekcji, zwłaszcza u osób bez śledziony. Autorzy wskazują na unikanie stosowania rytuksymabu u pacjentów z ALPS, do czasu wyczerpania innych możliwości terapeutycznych.

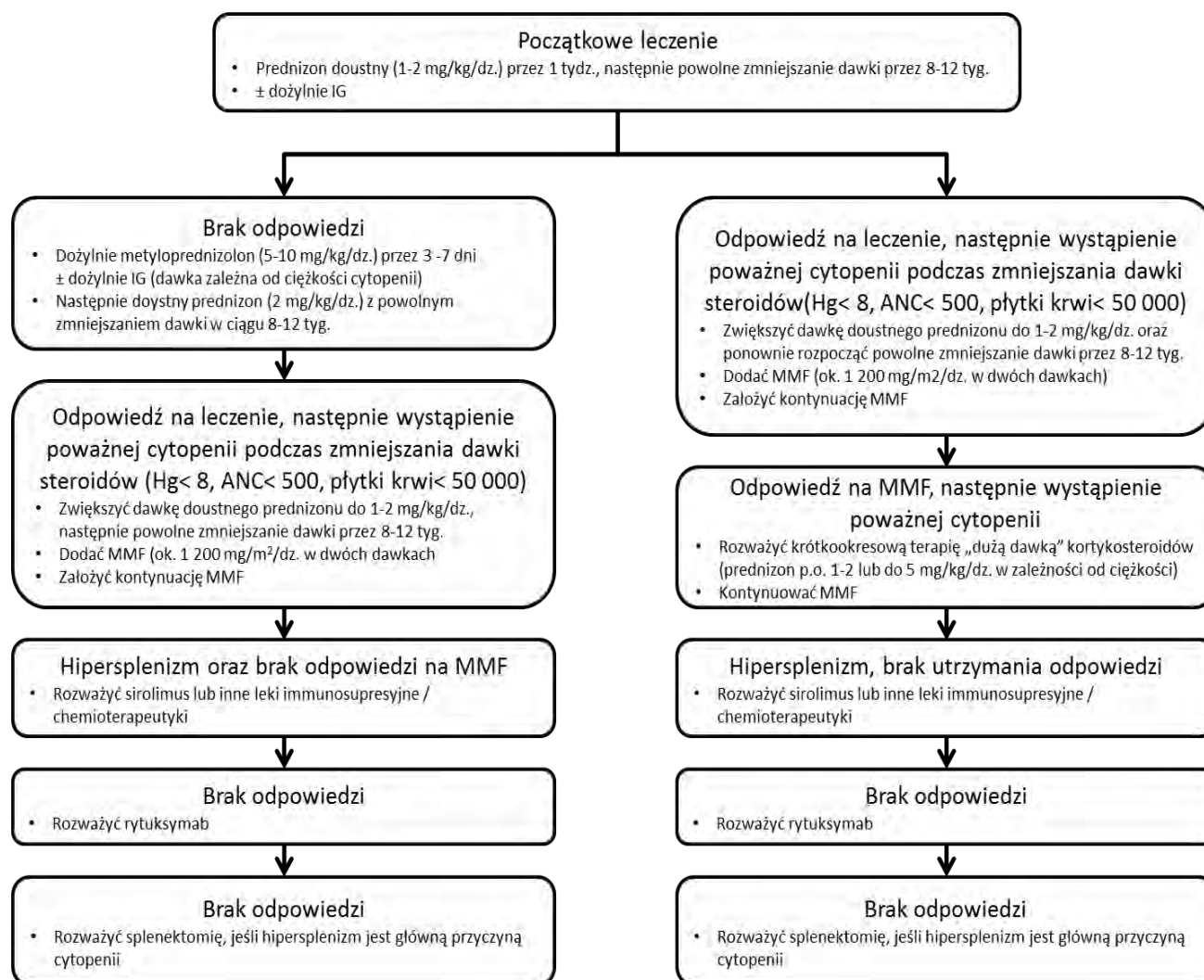
7. Hydroksychlorochina – autorzy publikacji Rao 2015 wskazują na korzyści z leczenia opornych cytopenii u dwóch młodych pacjentek przy zastosowaniu monoterapii hydroksychlorochiną (w dawce od 200 do 400 mg raz dziennie), u których udało się uniknąć długotrwałego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych na okres do 7 lat.

8. Mimetyki TPO (agoniści receptora trombopoetyny) – autorzy publikacji u czterech pacjentów z ALPS zastosowali romiplostym lub eltrombopag, przy czym u dwóch pacjentów dodatkowo z małopłytkowością wystąpiła odpowiedź na leczenie i długotrwała remisja, przez okres do 4 lat, natomiast u pozostałych dwóch pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (dodatkowo jeden z nich wymagał dalszego leczenia przy zastosowaniu eltrombopagu i MMF).

Krótkotrwałe wykorzystywanie kortykosteroidów u pacjentów z ALPS stabilizuje ich wyniki morfologii krwi przed rozpoczęciem leczenia długoterminowego z zastosowaniem monoterapii MMF, sirolimusu lub hydroksychlorochiny. Jednakże niezwykle istotne jest, aby nie stosować ich jako pierwszą linię leczenia ciężkich cytopenii. MMF lub sirolimus powinny być dodane do stosowanej terapii, w trakcie odstawiania steroidoterapii. Leczenie tymi lekami należy rozpocząć i podawać w trakcie steroidoterapii przez okres 2-4 tygodni, następnie należy stosować je, modyfikując dawkowanie, przez okres 8-12 tygodni zmniejszania dawek steroidów, przy okresowym monitorowaniu stężeń terapeutycznych.

Poniżej przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów, u których występują cytopenie w przebiegu ALPS, w oparciu doświadczenie autorów publikacji Rao 2015 (zmodyfikowany, na podstawie publikacji Rao 2011).

Rysunek 1. Schemat leczenia przewlekłych, opornych pancytopenii w ALPS u dzieci wg Rao 2015

**George 2016**

Publikacja zawiera opis postępowania w przypadku dzieci z ALPS, na podstawie doświadczenia autorów.

W publikacji wskazano, że autoimmunologiczne objawy choroby, szczególnie występowanie cytopenii, najczęściej wymagają interwencji z wykorzystaniem leczenia immunosupresyjnego. Autorzy podkreślają, że leczenie wykorzystujące splenektomię i rytuksymab są powszechnie stosowane w leczeniu choroby autoimmunologicznej, w tym cytopenii, ale mogą być przeciwwskazane w leczeniu pacjentów z ALPS, podczas gdy mniej znane terapie (na przykład rapamycyną [sirolimus]) wydają się być bardzo skuteczne w leczeniu ALPS.

Publikacja ta w postępowaniu terapeutycznym u dzieci z ALPS wskazuje na korzyści wynikające z zastosowania kortykosteroidów (krótkotrwałe leczenie; w leczeniu podtrzymującym skojarzenie z dożylnymi immunoglobulinami) jako pierwszej linii do opanowania autoimmunizacyjnych cytopenii. W przypadku wystąpienia oporności na leczenie I linii, druga linia leczenia powinna być stosowana już trakcie steroidoterapii podczas okresu zmniejszania dawek kortykosteroidów. W drugiej linii leczenia autorzy wskazują na mykofenolan mofetylu oraz sirolimus.

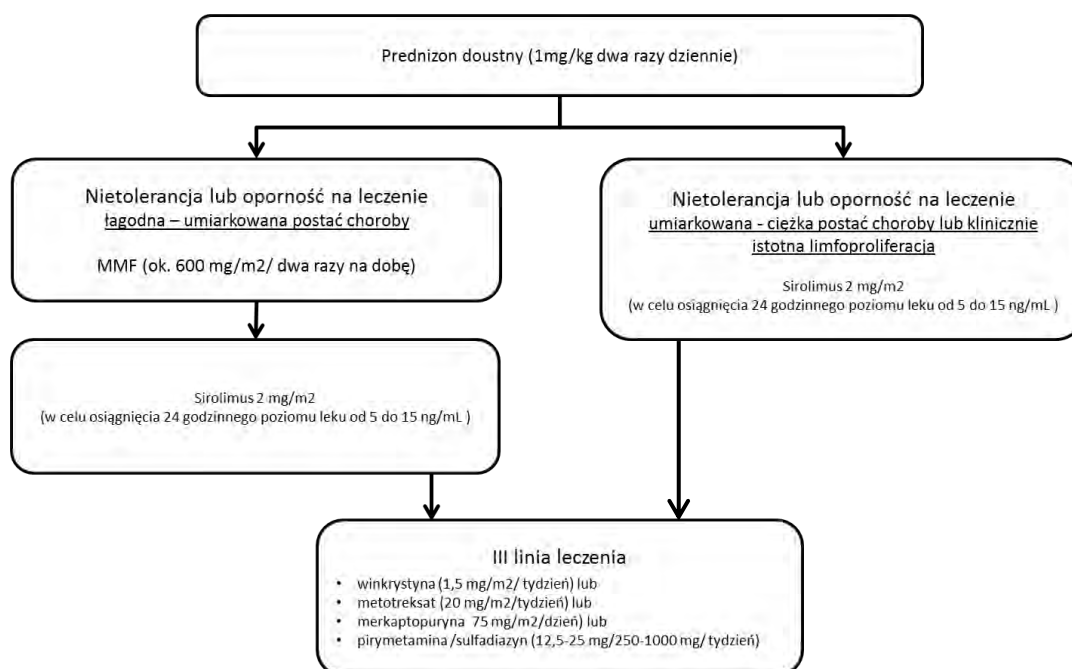
MMF (mykofenolan mofetylu) nie zmniejsza limfoproliferacji; niezwykle istotne jest, aby stosować MMF tylko w kontekście terapii ograniczającej steroidoterapię, nie zaś jako pierwszą linię leczenia ciężkich cytopenii; najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka i neutropenia, autorzy dodatkowo wskazują, że ma dowodów na zwiększone ryzyko infekcyjne w związku ze stosowaniem MMF, gdy był podawany w monoterapii u pacjentów ALPS. W przypadku pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby autoimmunologicznej, którzy nie mają klinicznie istotnej limfoproliferacji, autorzy publikacji wskazują na zastosowanie MMF w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę. W przypadku niepowodzenia leczenia długotrwałą terapią MMF wśród tych pacjentów, a także w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby, czy z klinicznie istotną limfoproliferacją, autorzy publikacji wskazują na wprowadzenie

sirolimusa (2 mg/m² dwa razy na dobę, aby osiągnąć docelowy 24 godzinny poziom leku od 5 do 15 ng/mL). Tak jak w przypadku MMF, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka infekcji u pacjentów stosujących sirolimus w monoterapii. Chociaż sirolimus jest ogólnie dobrze tolerowany, wskazane jest, aby monitorować toksyczność leczenia, tj. hipercholesterolemii, zaburzenia czynności nerek oraz zahamowania czynności szpiku kostnego. Jednym z najczęstszych działań niepożądanych sirolimusu jest zapalenie śluzówki jamy ustnej/ owrzodzenie jamy ustnej, którego manifestacja występuje w pierwszym miesiącu stosowania, natomiast w przypadku łagodnej postaci, zazwyczaj ustępuje podczas trwania terapii.

Do czasu wyczerpania wszystkich możliwości terapeutycznych obejmujących inne leki immunosupresyjne, autorzy rekomendują unikanie przeprowadzenia splenektomii oraz stosowania rytuksymabu. W kolejnej linii leczenia autorzy publikacji wskazują także na winkrystynę, metotreksat, merkaptopurynę, oraz skojarzenie pirymetaminy z sulfadiazyną, jednak są to niepotwierdzone dane (niepublikowane wyniki badań), a ilość tych danych jest zbyt mała, by mogły powstać spójne zalecenia dotyczące zastosowania tych substancji w przedmiotowym problemie.

Poniżej przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego u dzieci z ALPS w oparciu doświadczenie autorów publikacji George 2016:

Rysunek 2. Ogólny schemat postępowania terapeutycznego u dzieci z ALPS wg George 2016



Teachey 2013b

Publikacja zawiera opis postępowania w przypadku leczenia cytopenii autoimmunologicznych u dzieci na podstawie doświadczenia autorów. Poniżej przedstawiono część dotyczącą zaleceń leczenia cytopenii w przebiegu ALPS:

Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, zaostrzeniach, wzmożonej aktywności choroby, jednak ALPS należy do chorób przewlekłych i wymaga takiego leczenia. Stosowanie dożylnych immunoglobulin jest zazwyczaj nieefektywne w leczeniu pacjentów z ALPS, poza pacjentami z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Leczenie drugiego rzutu wykorzystywane najczęściej w leczeniu pacjentów z zespołem Evansa, tj. rytuksymab i splenektomia, są względnie przeciwwskazane. Dlatego też przy diagnozowaniu choroby, należy dokładnie rozróżnić ALPS od zespołu Evansa. Wśród skutecznych metod leczenia w II linii, wskazywane są mykofenolan mofetylu (jako lek dobrze tolerowany, o udowodnionej aktywności i skuteczności, jednak najczęściej występuje odpowiedź częściowa na leczenie; wśród działań niepożądanych wymieniono występowanie neutropenii i biegunki) i sirolimus (lek dobrze tolerowany, o wysokiej aktywności i skuteczności leczenia cytopenii w przebiegu ALPS; jeden z nielicznych leków immunosupresyjnych wykazujący brak związku z występowaniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii; konieczność monitorowania leczenia; występowanie istotnych interakcji z innymi lekami. Wśród najczęstszych działań niepożądanych wskazano zapalenie błony śluzowej i hiperlipidemię).

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania sirolimusu w leczeniu cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne 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/>
- **Szkocja** – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- **Walia** – <http://www.awmsg.org/>
- **Kanada** - <http://www.cadth.ca/>
- **Francja** - <http://www.has-sante.fr/>
- **Australia** - <http://www.health.gov.au>
- **Nowa Zelandia** - <http://www.pharmac.health.nz>
- **Niemcy** – <https://www.iqwig.de/>

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

6. Wskazanie dowodów naukowych

W celu określenia efektywności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania sirolimusu we wskazaniach pozarejestacyjnych będących przedmiotem niniejszego raportu (tj. cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach) analitycy Agencji przeprowadzili 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:** w przypadku badań pierwotnych: badania kliniczne, serie przypadków (nie włączano opisów przypadków); w przypadku opracowań wtórnych: przeglądy systematyczne, meta-analizy
- **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 29.07.2016 roku. Ponieważ założono, że niniejszy raport będzie aktualizacją raportu nr AOTM-OT-434-20/2014, zastosowano wskazane poprzednio kryteria selekcji badań do przeglądu, nie ograniczając jednak czasu wyszukiwania. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Zastosowana strategia wyszukiwania dla poszczególnych baz została umieszczona w Załączniku 1.

6.1. Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące publikacje spełniające kryteria selekcji: publikację pełnotekstową Teachey 2009 (opisaną także w raporcie AOTM-OT-434-20/2014) oraz Bride 2016 (wraz z abstraktem konferencyjnym Teachey 2013 – wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym zostały opisane także w raporcie AOTM-OT-434-20/2014).

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:

Skuteczność

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 (pozostał szczylny 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).

Profil bezpieczeństwa

U dwóch pacjentów wystąpiła toksyczność 1. Stopnia – okresowe zapalenie błony śluzowej oraz nadciśnienie. U jednego pacjenta wystąpiła toksyczność 2. Stopnia pod postacią zapalenia błony śluzowej. Toksyczności 3 i 4 stopnia nie wystąpiły u żadnego z pacjentów.

Tabela 5. 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

Bride 2016, Teachey 2013

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

Zastosowane leczenie: Sirolimus w postaci tabletek lub płynu przyjmowany w dawce 2-2,5 mg/m² na dzień (przy zaokrągleniu dawki do 0,5 mg w przypadku płynu, oraz do 1 mg w przypadku tabletek; maksymalna dawka początkowa wynosiła 4 mg/dz.).

Charakterystyka pacjentów: Do badania (badanie trwa nadal, jednak rekrutacja pacjentów została zakończona) włączono 30 pacjentów, w tym 12 z rozpoznaniem ALPS (w wieku od 1,8 do 21 lat), 2 z CVID, 2 osoby z SLE, 8 pacjentów z zespołem Evansa oraz 6 dzieci z nawracającą autoimmunologiczną cytopenią.

U 10 z nich występowała pancytopenia, u 2 cytopenie (niedokrwistość autoimmunohemolityczna + pierwotna małopłytkowość immunologiczna; pierwotna małopłytkowość immunologiczna + neutropenia autoimmunologiczna). U większości z pacjentów występowała ciężka lub znaczna limfadenopatia i splenomegalia. Wszyscy pacjenci leczeni byli wcześniej kortykosteroidami (część z nich otrzymywała także m.in. i.v. IG, MMF, rytuksymab, winkrystynę, G-CSF, pirymetaminę), wobec których wykazywali oporność lub nietolerancję.

Wyniki:

Skuteczność

Wśród 11 z 12 pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie choroby autoimmunologicznej, w przeciągu 3 miesięcy od zapoczątkowania leczenia sirolimusem; 1 pacjent uzyskał odpowiedź częściową (PR) w ciągu pierwszego roku leczenia sirolimusem, natomiast odpowiedź całkowitą uzyskał on w 18 miesiącu leczenia (pacjent kontynuował leczenie). U 3 pacjentów wystąpiła odpowiedź trwała, jednakże doświadczyli oni przemijających, łagodnych nawrotów aktywności choroby, niewymagających jednak dodatkowego leczenia immunosupresyjnego. Wszyscy pacjenci byli w stanie odstawić leczenie kortykosteroidami. Większość pacjentów (11 z 12 osób) mogła przerwać leczenie pozostałymi lekami w czasie od pierwszego tygodnia do pierwszego miesiąca, natomiast ostatni pacjent - w przeciągu 3 miesięcy.

Podobnie, w przypadku ciężkiej limfadenopatii i splenomegalii odpowiedź uzyskiwano już po 3 miesiącach leczenia sirolimusem. U pacjentów, którzy doświadczyli przemijających epizodów cytopenii związanych z chorobą wirusową, występowała także limfadenopatia, jednakże w związku z tym, iż często jest ona następstwem choroby wirusowej, nie można stwierdzić, czy były to reakcje normalne czy patologiczne.

U 9 pacjentów z ALPS monitorowano także poziom podwójnie negatywnych limfocytów T, przed i po leczeniu sirolimusem. W ciągu 3 miesięcy leczenia sirolimusem, u 5 z tych pacjentów odnotowano nieistotny klinicznie spadek poziomu limfocytów DNT. Spadek poziomu limfocytów DNT w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia sirolimusem wyniósł 58,9% (zakres 20-87,5%, $p=0,0039$), natomiast wyniki długookresowej obserwacji (zakres 2-5 lat) wskazują na dalszy spadek poziomu limfocytów DNT – średnio o 72,5% (zakres 0,5-5,2%).

Profil bezpieczeństwa

W badaniu analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich 30 pacjentów. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było zapalenie błony śluzowej w stopniach ciężkości 1-2 (u 10 na 30 pacjentów). Zapalenie to występowało najczęściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia sirolimusem; ustępowało bez modyfikacji terapii). Ponadto, u 2 pacjentów nastąpiło podwyższenie poziomu trójglicerydów i cholesterolu, które uległy normalizacji po zastosowaniu atorwastatyny oraz tranu. U 1 pacjenta po dwóch latach leczenia sirolimusem wystąpiło nadciśnienie, jednakże było ono czasowo związane z zastosowaniem przez pacjenta nowych leków psychiatrycznych. U 1 osoby wystąpił trądzik, u 1 nadwrażliwość na światło słoneczne, natomiast u kolejnej osoby wystąpiło zaostrzenie choroby refluksowej żołądkowo-przełykowej.

Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz informacji medycznych nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz metaanaliz, które spełniały predefiniowane kryteria selekcji.

6.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

CHPL Rapamune

Przeciwwskazania

„Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Roztwór doustny Rapamune zawiera olej sojowy. Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu.”

Działania niepożądane

„Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Częstość występowania każdego z działań niepożądanych może się zwiększać wraz ze wzrostem stężenia minimalnego sirolimusa we krwi.”

Opis wybranych działań niepożądanych

Należy zaznaczyć, że u większości pacjentów stosowano schematy leczenia immunosupresyjnego zawierające produkt leczniczy Rapamune w skojarzeniu z innymi produktami immunosupresyjnym.

„Immunosupresja zwiększa podatność na rozwój chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry.

U pacjentów leczonych produktami immunosupresyjnymi, w tym Rapamune, zgłaszano przypadki zakażenia wirusem Polyoma BK wywołujące nefropatię oraz zakażenia wirusem Polyoma JC wywołujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML).

Obserwowano hepatotoksyczność, której ryzyko może wzrastać wraz ze zwiększaniem się stężenia minimalnego syrolimusa we krwi. Rzadko notowano zakończoną zgonem martwicę wątroby w przypadku zwiększenia wartości minimalnego stężenia syrolimusa we krwi.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym produktem Rapamune, występowały, niekiedy zakończone zgonem, przypadki śródmiąższowych chorób płuc (w tym zapalenie płuc i, rzadziej występujące, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP, ang. bronchiolitis obliterans organising pneumonia) oraz zwłóknienie płuc), w których nie rozpoznano etiologii zakaźnej. W niektórych przypadkach dochodziło do ustąpienia śródmiąższowej choroby płuc po zaprzestaniu podawania lub zmniejszeniu dawki produktu Rapamune. Ryzyko może wzrastać wraz ze zwiększaniem się wartości minimalnego stężenia syrolimusa we krwi.

Po przeszczepieniu obserwowano przypadki nieprawidłowego gojenia się ran, w tym powierzchowne rozejście się brzegów ran, przepukliny pooperacyjne, rozejście się zespołów (np. ran, naczyń, dróg oddechowych, moczowodów, dróg żółciowych).

U niektórych pacjentów podczas stosowania produktu Rapamune obserwowano zaburzenia parametrów nasienia. W większości przypadków, zaburzenia te ustępowały po zaprzestaniu stosowania produktu Rapamune.

U pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepu syrolimus może opóźnić przywrócenie czynności nerek.

Równoczesne stosowanie Rapamune i inhibitora kalcyneuryny może zwiększać ryzyko, wywołanych działaniem inhibitora kalcyneuryny: zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub zakrzepowej mikroangiopatii.

Zgłaszano przypadki ogniskowego, segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych.

U pacjentów otrzymujących produkt Rapamune zgłaszano również przypadki gromadzenia się płynu, w tym obrzęku obwodowego, obrzęku wskutek niedrożności naczyń chłonnych, wysięku opłucnowego, wysięku osierdziowego (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych).

W badaniu oceniającym u biorców nerki bezpieczeństwo i skuteczność konwersji z inhibitorów kalcyneuryny na syrolimus (stężenie docelowe 12-20 ng/ml) w leczeniu podtrzymującym, wstrzymano dalsze włączanie do badania podgrupy pacjentów (n=90), u których początkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy niż 40 ml/min. W grupie leczonej syrolimusem (n=60, mediana czasu po transplantacji 36 miesięcy) zanotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, w tym: zapalenia płuc, ostrego odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu lub zgonu."

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

„Nie prowadzono odpowiednich badań produktu Rapamune u pacjentów z dużym ryzykiem immunologicznym i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepu syrolimus może opóźnić przywrócenie czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości

Stosowanie syrolimusa związane jest z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i (lub) rzekomoanafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, złuszczonego zapalenia skóry i alergicznego zapalenia naczyń.

Terapia skojarzona

Produkty immunosupresyjne

W badaniach klinicznych syrolimus był podawany jednocześnie z następującymi substancjami: takrolimusem, cyklosporyną, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, kortykosteroidami oraz przeciwciałami cytotoksycznymi. Nie prowadzono szerokich badań dotyczących stosowania syrolimusa z innymi produktami immunosupresyjnymi.

Podczas jednoczesnego stosowania Rapamune i cyklosporyny należy monitorować czynność nerek. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy należy rozważyć odpowiednie dostosowanie schematu leczenia immunosupresyjnego. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania innych substancji o znanym, szkodliwym wpływie na czynność nerek.

U pacjentów leczonych cyklosporyną w skojarzeniu z Rapamune dłużej niż 3 miesiące występowało zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejszony współczynnik przesączania kłębuszkowego niż u pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących cyklosporynę oraz placebo lub azatioprynę. U pacjentów, u których odstawiono cyklosporynę, występowało zmniejszone stężenie kreatyniny w surowicy i zwiększony współczynnik przesączania kłębuszkowego, jak również zmniejszona częstość występowania guzów złośliwych niż u pacjentów nadal stosujących cyklosporynę. Nie zaleca się kontynuowania jednoczesnego podawania cyklosporyny z Rapamune w leczeniu podtrzymującym. (...)

Równoczesne stosowanie Rapamune i inhibitora kalcyneuryny może zwiększać ryzyko, wywołanego działaniem inhibitora kalcyneuryny, zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub mikroangiopatii zakrzepowej.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie preparatu Rapamune i inhibitorów reduktazy HMGCoA i (lub) fibratów było dobrze tolerowane. W trakcie stosowania u pacjenta produktu Rapamune, zarówno z cyklosporyną, jak i bez cyklosporyny, należy kontrolować, czy nie występuje zwiększone stężenie lipidów. Pacjentów przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA i (lub) fibraty należy kontrolować ze względu na ryzyko rhabdmiolizy i innych działań niepożądanych, opisanych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Izoenzymy cytochromu P450

Jednoczesne podawanie syrolimusa z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, worykonazolem, itrakonazolem, telitromycyną, klarytromycyną) lub induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, ryfabutyką) nie jest zalecane.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE)

Jednoczesne podawanie syrolimusa i inhibitorów ACE powodowało reakcje takie, jak w przypadku obrzęku naczynioruchowego.

Szczepienia

Produkty immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie. Podczas stosowania produktów immunosupresyjnych, w tym Rapamune, szczepienia mogą być mniej skuteczne. W trakcie leczenia produktem Rapamune należy unikać stosowania żywych szczepionek.

Nowotwory złośliwe

Następstwem immunosupresji może być zwiększenie podatności na zakażenia oraz możliwość rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Podobnie jak w przypadku innych pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko raka skóry, należy ograniczyć narażenie na działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie kremów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem ochronnym.

Zakażenia

Nadmierne zahamowanie czynności układu immunologicznego może również zwiększać podatność na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe), zakażenia zakończone zgonem i wystąpienie posocznicy. (...)

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie stężeń minimalnych syrolimusa w pełnej krwi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej o połowę z uwagi na zmniejszony klirens (...)

Pacjenci z przeszczepami płuc i wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Rapamune w terapii immunosupresyjnej u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub u pacjentów z przeszczepionymi płucami nie zostało ustalone i dlatego nie zaleca się stosowania Rapamune w tych grupach pacjentów. W dwóch badaniach klinicznych u pacjentów z wątrobą przeszczepioną de novo stosowanie syrolimusa w skojarzeniu z cyklosporyną lub takrolimusem wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zakrzepicy tętnicy wątrobowej, prowadzącym w większości przypadków do utraty przeszczepu lub zgonu (...) U pacjentów z płucem przeszczepionym de novo zastosowanie syrolimusa jako składnika leczenia immunosupresyjnego prowadziło do rozejścia się zespoleń w obrębie oskrzeli, w większości przypadków zakończonego zgonem. (...)

Działania ogólnoustrojowe

U pacjentów stosujących produkt Rapamune notowano zaburzenie lub opóźnienie procesu gojenia się ran, w tym torbiel limfatyczną oraz rozejście się brzegów rany. (...) U pacjentów stosujących produkt Rapamune notowano przypadki gromadzenia się płynów, w tym obrzęki obwodowe, obrzęki limfatyczne, wysięk opłucnowy oraz wysięk osierdziowy (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych). Stosowanie produktu Rapamune u pacjentów po przeszczepieniu nerek było związane z mogącym wymagać leczenia zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. (...)"

Komunikaty bezpieczeństwa

W dniu 26.09.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronach powyższych organizacji, poza informacjami dotyczącymi aktualizacji wprowadzanych w ChPL i ulotce dla pacjenta, przedstawionych powyżej, nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Rapamune.¹

Baza ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych sirolimusem, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Do sierpnia 2016 roku odnotowano 3553 zgłoszeń.²

Tabela 6. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych sirolimusem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	458
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	925
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	932
Zaburzenia żołądka i jelit	528
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	634
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	363
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	283
Zaburzenia układu nerwowego	297
Zaburzenia serca	209
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	561
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	500
Zaburzenia układu immunologicznego	401
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	262
Zaburzenia naczyniowe	259
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	734
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	139
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	155
Procedury medyczne i chirurgiczne	69
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	12
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	40
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	10

¹ Na stronie URPL odnaleziono jedynie Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący zmian w sposobie oznaczania stężeń i wpływu na monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego Rapamune (sirolimus) (01.04.2010).

² <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 26.09.2016)

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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

W niniejszym podrozdziale przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających sirolimus, tj. substancję czynną wskazaną w zleceniu MZ, finansowaną w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Produkty lecznicze zawierające sirolimus należą do grupy limitowej 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – sirolimus. Szczegóły w tabeli poniżej:

Tabela 7. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań pozarejestacyjnych* objętych refundacją	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; – Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;	ryczałt	5,67
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	461,47	509,15	509,15	– Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.**	ryczałt	3,2

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

** wskazanie objęte refundacją od 01.01.2013 r.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach (komunikaty DGL).

Wartość refundacji ceny preparatów zawierających sirolimus (Rapamune) wyniosła ok. 4,5 mln zł w 2014 roku, oraz blisko 5 mln zł w roku 2015. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń-czerwiec 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 2 mln zł.

Tabela 8. Wartość refundacji cen leków zawierających sirolimus według kodów EAN w latach 2014-2016

Produkt leczniczy	EAN	2014		2015		2016 (styczeń – czerwiec)	
		Ilość wydane go leku	Kwota refundacji (zł)	Ilość wydane go leku	Kwota refundacji (zł)	Ilość wydane go leku	Kwota refundacji (zł)
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	5909990893645	150	152 265,00	389	394 873,90	236	239 563,60
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	5909990985210	8 485	4 293 059,35	8 916	4 511 133,40	4 103	2 075 948,05
Razem:		8 635	4 445 324,35	9 305	4 906 007,30	4 339	2 315 511,65

Uwaga: Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestacyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie stanowi jedynie nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia dotyczące potencjalnych wydatków na finansowanie sirolimusu w leczeniu wyłącznie wnioskowanego wskazania, tj. cytopenii w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) opornych na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach przy założeniu liczebności populacji na poziomie 10 pacjentów rocznie – oszacowanie przyjęte na podstawie opiniami ekspertów klinicznych uwzględnionych w poprzednich opracowaniach:

- „(...) 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).

Tabela 9. 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 roku (min.) lub 18 lat (max.);

** 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.

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że oceniana technologia medyczna w takim samym wskazaniu była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania raportu nr: AOTM-OT-434-20/2014.

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 śledziony, jak również powikłaniami autoimmunologicznymi w postaci: niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i neutropenii autoimmunologicznej.

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

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje: prospektywne badanie kliniczne Teachey 2009 oraz Bride 2016 (wraz z abstraktem konferencyjnym 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 Bride 2016 (Teachey 2013) u 11 z 12 pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie choroby autoimmunologicznej, w przeciągu 3 miesięcy od zapoczątkowania leczenia sirolimusem; 1 pacjent uzyskał odpowiedź częściową (PR) w ciągu pierwszego roku leczenia sirolimusem, natomiast odpowiedź całkowitą uzyskał on w 18 miesiącu leczenia (pacjent kontynuował leczenie). U 3 pacjentów wystąpiła odpowiedź trwała, jednakże doświadczyli oni przemijających, łagodnych nawrotów aktywności choroby, niewymagających jednak dodatkowego leczenia immunosupresyjnego. Wszyscy pacjenci byli w stanie odstawić leczenie kortykosteroidami. Większość pacjentów (11 z 12 osób) mogła przerwać leczenie pozostałymi lekami w czasie od pierwszego tygodnia do pierwszego miesiąca, natomiast ostatni pacjent – w przeciągu 3 miesięcy.

Podobnie, w przypadku ciężkiej limfadenopatii i splenomegalii odpowiedź uzyskiwano już po 3 miesiącach leczenia sirolimusem. U pacjentów, którzy doświadczyli przemijających epizodów cytopenii związanych

z chorobą wirusową, występowała także limfadenopatia, jednakże w związku z tym, iż często jest ona następstwem choroby wirusowej, nie można stwierdzić, czy były to reakcje normalne czy patologiczne.

U 9 pacjentów z ALPS monitorowano także poziom podwójnie negatywnych limfocytów T, przed i po leczeniu sirolimusem. W ciągu 3 miesięcy leczenia sirolimusem, u 5 z tych pacjentów odnotowano nieistotny klinicznie spadek poziomu limfocytów DNT. Spadek poziomu limfocytów DNT w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia sirolimusem wyniósł 58,9% (zakres 20-87,5%, $p=0,0039$), natomiast wyniki długookresowej obserwacji (zakres 2-5 lat) wskazują na dalszy spadek poziomu limfocytów DNT – średnio o 72,5% (zakres 0,5-5,2%). W badaniu analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich 30 pacjentów. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było zapalenie błony śluzowej w stopniach ciężkości 1-2 (u 10 na 30 pacjentów).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), poza informacjami dotyczącymi aktualizacji wprowadzanych w ChPL i ulotce dla pacjenta nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Rapamune.

Zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Rapamune najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) produkty lecznicze zawierające sirolimus należą do grupy limitowej 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – sirolimus, oraz są dostępne dla pacjenta za odpłatnością ryczałtową.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w komunikatach DGL NFZ, wartość refundacji ceny preparatów zawierających sirolimus (Rapamune) wyniosła ok. 4,5 mln zł w 2014 roku, oraz blisko 5 mln zł w roku 2015. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń-czerwiec 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 2 mln zł (podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione leki).

9. Załączniki

Załącznik 1

Strategia wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) na dzień 19.10.2016

#1	"Sirolimus"[Mesh]	15597
#2	sirolimus	17513
#3	#1 OR #2	17513
#4	"Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Mesh]	138
#5	autoimmune lymphoproliferative syndrome	851
#6	ALPS	2978
#7	#4 OR #5 OR #6	2978
#8	#3 AND #7	19

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library na dzień 19.10.2016

#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	1342
#2	sirolimus	2291
#3	#1 or #2	2317
#4	MeSH descriptor: [Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome] explode all trees	1
#5	Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome	18
#6	ALPS	55
#7	#4 or #5 or #6	71
#8	#3 and #7	5

Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) na dzień 19.10.2016

#1	*rapamycin/	13169
#2	sirolimus.ti,ab,kw.	11699
#3	#1 or #2	18195
#4	autoimmune lymphoproliferative syndrome/	520
#5	autoimmune lymphoproliferative syndrome.ti,ab,kw.	556
#6	alps.ti,ab,kw.	2523
#7	#4 or #5 or #6	2826
#8	#3 and #7	36

10. Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

Opinia RP nr 318/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
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
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
ChPL Rapamune	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (22/08/2016)

Problem zdrowotny

Shah 2014	Shah S., Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: an update and review of the literature.; Curr Allergy Asthma Rep. 2014 September ; 14(9): 462. doi:10.1007/s11882-014-0462-4
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)
Teachey 2012	New Advances in the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). Teachey. Curr Opin Pediatr 2012 Feb, 24:1–8.
Rao 2011	Rao VK et al., How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood. 2011 Nov 24; 118(22):5741-51
Oliviera 2010	Oliviera J., Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS):report from the 2009 NIH International Workshop. Blood, 7 October 2010 volume 116, number 14

Rekomendacje kliniczne

George 2016	George L, Teachey D., Optimal Management of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome in Children; Pediatric Drugs August 2016, Volume 18, Issue 4, pp 261–272
Rao 2015	Rao VK., Approaches to managing autoimmune cytopenias in novel immunological disorders with genetic underpinnings like autoimmune lymphoproliferative syndrome; Front Pediatr. 2015 Jul 21;3:65.
Teachey 2013b	Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. Pediatr Clin North Am. 2013 Dec;60(6):1489-511. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.009. Epub 2013 Oct 5.

Analiza kliniczna

Bride 2016	Bride K. et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial; Blood. 2016;127(1):17-28
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
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

Inne

Miano 2015	Miano M, Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single centre experience; British Journal of Haematology, 2015, 171, 247–253,
URPL 2010	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący zmian w sposobie oznaczania stężeń i wpływu na monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego Rapamune (sirolimus) (01.04.2010) http://www.leki-informacje.pl/content/komunikat-dotycz%C4%85cy-bezpiecze%C5%84stwa-stosowania-produktu-leczniczego-rapamune-01042010
FDA 2015	Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rapamune (sirolimus) Oral Solution, Tablets Prescribing Information, March 2015 http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm224046.htm
Obwieszczenie MZ z dnia 19.08.2016 r	Obwieszczenie z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79).
AOTM-OT-434-20/2014	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
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.
AOTM BP 2012	Wydanie opinii związanej z objęciem refundacją leków zawierających substancje czynne: Amoxicillinum, Amoxicillinum + Acidum clavulanicum, Cefuroximium, Ciprofloxacinum, Rifampicinum, Filgrastimum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum. AOTM, 3.12.2012 r.
Komunikat DGL 2016	Komunikat z dnia: 23 września 2016 http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6918.html Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - czerwiec 2016)
Komunikat DGL 2015	Komunikat z dnia: 23 marca 2016 http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2015)
Komunikat DGL 2014	Komunikat DGL z dnia 24 czerwca 2015 http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2014)