



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

SIROLIMUSUM

we wskazaniach:

**stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza;
nowotwór z epiteloidalnych komórek
przynaczyniowych**

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

Aneks do raportu nr: OT.434.21.2016

Data ukończenia: kwiecień 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	5
3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	6
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	8
4. Źródła.....	9
5. Załączniki.....	10
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10
5.3. Diagram Prisma	11

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMIT-OT-434-21/2016 [załączniku 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2016 [załączniku 2] z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną *sirolimusum* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leków zawierających substancję czynną sirolimusum (Rapamune, tabl. draż., 1 mg; Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml), obejmuje:

„Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucenia 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 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji”.

Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją produktów leczniczych zawierających sirolimusum jest zgodny ze wskazaniem ze zlecenia.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 01.04.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono aktualniejsze wytyczne amerykańskie i europejskie (ESMO 2018 i NCCN 2018).

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do zastosowania sirolimusum u pacjentów z stwardnieniem guzowatym, limfangioleiomiomatozą, nowotworem z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
<p>Europa <i>ESMO 2018</i></p>	<p>W odniesieniu do wybranych typów histologicznych, istnieją niepotwierdzone dowody aktywności kilku leków ukierunkowanych molekularnie, bazując na spójnych danych przedklinicznych i małych retrospektywnych badaniach kohortowych. Przykładem jest kinaza mTOR w złośliwych okołonaczyniowych nowotworach komórek nabłonkowych (PEComas), które często są związane z stwardnieniem guzowatym (TSC1/TSC2) [IV, C]</p>
<p>Stany Zjednoczone <i>NCCN 2018</i></p>	<p>Wytyczne wskazują, iż w ramach leczenia systemowego zaleca się stosowanie sirolimusu, everolimusu i temsirolimusu u pacjentów z PEComa, nawracającym naczyniakomięśniakotłuszczakiem i limfangioleiomiomatozą</p>

Odnalezione europejskie i amerykańskie wytyczne kliniczne nie zmieniają wnioskowania przedstawionego w opracowaniu z 2016 roku. Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych wnioskuje się, że stosowanie inhibitorów mTOR w tym sirolimusu jest dopuszczalne i często rekomendowane w leczeniu złośliwych okołonaczyniowych nowotworach komórek nabłonkowych (PEComas) i limfangioleiomiomatozy.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających *sirolimusum* w leczeniu stwardnienia guzowatego; limfangioleiomiomatozy; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27.03.2019 r. w bazie medycznej *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.03.2016 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr AOTMIT-OT-434-21/2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: sirolimusum (forma podania – leki doustne – zgodnie z formą podania leków zawierających zawierających sirolimusum i znajdujące się na obwieszczaniu MZ).

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.

Kwerendy, wyniki przeszukiwania i diagram PRISMA, zestawiono w rozdziałach 5.2 i 5.3 do niniejszego raportu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (Overwater 2016) spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Badanie RCT - Overwater 2016

Cel: Zbadanie czy inhibitory mTOR1 mogą zmniejszyć częstość napadów u dzieci ze stwardnieniem guzowatym (ang. tuberous sclerosis complex, TSC).

Metodyka: Badanie było otwartą, randomizowaną próbą. Do badania włączono 23 chorych z TSC i padaczką lekooporną w wieku od 1,8 do 10,9 lat. Pacjentów przydzielano do dwóch grup: pierwsza otrzymywała sirolimus od początku badania (n=12), natomiast w drugiej grupie terapię sirolimusem włączano po 6 miesiącach (n=11). Sirolimus dodawano do terapii standardowej. Dawkę leku zwiększano do osiągnięcia minimalnego poziomu 5-10 ng/ml. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana częstości napadów padaczkowych w okresie 6 miesięcy leczenia sirolimusem.

Wyniki: Skuteczność: Początkowa mediana częstości napadów wynosiła 35/miesiąc [IQR 20-65], natomiast po okresie leczenia sirolimusem wynik ten zmniejszył się do 25/miesiąc [IQR 7-47]. Po okresie kontrolnym częstość napadów wynosiła 32/miesiąc [IQR 9-62]. Analiza ITT wykazała, że podczas terapii sirolimusem napady zmniejszyły się o 41% w porównaniu do okresu leczenia standardowego, ale wynik ten nie był istotny statystycznie (95% CI: -69%; +14%, p=0.11). Analiza wśród 14 pacjentów, którzy uzyskali minimalny zakładany poziom dawki leku ≥ 5 ng/ml w czasie ostatniego miesiąca leczenia sirolimusem, wykazała średnią redukcję napadów równą 61% (95%CI: -86%; +6%, p=0.06).

Bezpieczeństwo: U wszystkich badanych odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: infekcje górnych dróg oddechowych (87%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (83%) oraz trądzikowe zmiany skórne (74%). Obecność wrzodów aftowych (30%) była obserwowana wyłącznie w okresie leczenia sirolimusem. Podczas terapii sirolimusem 3 chorych wymagało hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, a 1 z powodu zapalenia ucha. 5 dzieci zrezygnowało z udziału w badaniu w wyniku zdarzeń niepożądanych.

Wnioski: Pomimo zmniejszenia częstości napadów w badanej grupie, wykazana korzyść nie osiągnęła istotności statystycznej. Konieczne jest przeprowadzenie większych badań lub metaanaliz, by zbadać korzyść ze stosowania inhibitora mTOR1 u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i padaczką lekooporną.

3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Przegląd systematyczny opracowany przez Cochrane Collaboration Sasongko TH 2016 oraz badanie RCT EXIST-3 (French 2016) nie spełniały kryteriów włączenia, ze względu na niezgodność interwencji, w przeglądzie systematycznym włączano badania, w których stosowano sirolimus oraz jego analogi, natomiast w badaniu EXIST-3 stosowano ewerolimus (analog rapamucyny/sirolimusu). W związku z powyższym wyniki tylko w skróconej postaci przedstawiono w niniejszym rozdziale.

Przegląd systematyczny Sasongko TH 2016

Cel: Ocena skuteczność i bezpieczeństwa rapamucyny lub rapalogów u osób ze stwardnieniem guzowatym w odniesieniu do zmniejszenia wielkości guza i innych objawy.

Metodyka: Przegląd oparto na przeszukaniu CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Ovid Medline i clinicaltrials.gov oraz dodatkowo przeszukano materiały konferencyjne między innymi Tuberous Sclerosis Complex International Research Conferences i Human Genome Meeting. Data ostatniego wyszukiwania 14 marca 2016.

Kryteria selekcji: Randomizowane lub quasi-randomizowane badania rapamucyny lub rapalogów u osób ze stwardnieniem guzowatym.

Wyniki: W przeglądzie uwzględniono trzy badania RTC (badanie EXIST-2 - publikacja Bissler 2013; badanie EXIST-1 – publikacja Kingswood JC 2014, Franz DN 2013, Franz D 2013, Franz DN 2014; badanie Koenig 2012) w których wzięło udział 263 uczestników (przedział wiekowy od 0,8 do 61 lat, 122 mężczyzn i 141 kobiet ze zmienną długością trwania badania). Odnaleziono dowody wysokiej jakości, z wyjątkiem odpowiedzi na zmiany skórne, które uznano za niskiej jakości ze względu na ryzyko niekompletności wyników („attrition bias”). Ogółem w grupie leczonej jest 175 uczestników (rapamucyna lub ewerolimus) i 88 w grupie placebo. Wszyscy uczestnicy mieli stwardnienie guzowate. Jakość w opisie metod badania była mieszana, chociaż oceniono większość domen jako posiadających niskie ryzyko błędu. We wszystkich badaniach pomyślnie przeprowadzono zaślepienie. Jednak dwa badania nie informowały o ukryciu kodu alokacji. Dwa z badań zostały sfinansowane przez Novartis Pharmaceuticals.

W dwóch badaniach (235 uczestników) stosowano doustną formę podawania ewerolimusu (rapalog). W badaniach tych odnotowano odpowiedź wyrażoną liczbą osób ze zmniejszeniem całkowitej objętości guzów do 50% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej. Znacznie więcej uczestników w grupie leczonej (dwa badania, 162 uczestników, wysokiej jakości dowody) osiągnęło 50% redukcję w wielkości naczyniakomięśniakołuszcza nerki, współczynnik ryzyka 24,69 (95% przedział ufności 3,51 do 173,41) (P = 0,001). Dla gwiazdzia podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, analiza jednego badania (117 uczestników, dowody wysokiej jakości) wykazała, że istotnie więcej pacjentów w grupie aktywnie leczonych osiągnęło 50% zmniejszenie wielkości guza, współczynnik ryzyka 27,85 (95% przedział ufności 1,74 do 444,82) (P = 0,02). Odsetek pacjentów, którzy wykazali reakcję skórną w dwóch analizowanych badaniach, był istotnie większy w grupie aktywnie leczonej, RR wyniósł 5,78 (95% przedział ufności 2,30 do 14,52) (P = 0,0002) (dwa badania, 224 uczestników, dowody wysokiej jakości). W jednym badaniu (117 uczestników), zmiana częstości występowania napadów wynosiła -2,9 w ciągu 24 godzin (95% przedział ufności -4,0 do -1,0) w grupie aktywnie leczonej w porównaniu do -4,1 w ciągu 24 godzin (95% przedział ufności -10,9 do 5,8) w grupie placebo. W jednym badaniu, jeden z 79 uczestników w grupie aktywnie leczonej w porównaniu z trzema z 39 w grupie placebo zwiększył się poziom kreatyniny we krwi, podczas gdy mediana zmiany procentowej FEV w ramieniu rapalogów wynosiła -1% w porównaniu do -4% w ramieniu placebo. W jednym badaniu (117 uczestnicy, dowody wysokiej jakości), stwierdzono, że uczestnicy, którzy otrzymali aktywne leczenie, mieli podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do tych, którzy nie

otrzymali leczenia, współczynnik ryzyka 1,07 (95% przedział ufności 0,96 - 1,20) ($P = 0,24$). Jednak dane z dwóch badań (235 uczestników, dowody wysokiej jakości), pokazują że w grupie pacjentów otrzymujących aktywne leczenie zaobserwowano znacznie więcej niekorzystnych zdarzeń skutkujących wycofaniem, przerwaniem leczenia lub zmniejszeniem poziomu dawki, współczynnik ryzyka 3,14 (95% przedział ufności 1,82 do 5,42) ($P < 0,0001$).

W jednym badaniu (28 uczestników) stosowano miejscowe (skórną) podawanie rapamycyny. W tym badaniu odnotowano odpowiedź na zmiany skórne - postrzegania przez uczestników badania ich wyglądu skóry po leczeniu. Odnotowano tendencję do poprawy postrzegania przez uczestników wyglądu ich skóry, chociaż zmiana nie była istotna statystycznie, współczynnik ryzyka wyniósł 1,81 (95% przedział ufności 0,80 do 4,06, niski dowód jakości) ($P = 0,15$). Badanie to wykazało, że nie było żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z badanym produktem i nie zaobserwowano ogólnoustrojowej absorpcji rapamycyny podczas badania.

Wnioski: Odnaleziono dowody, że doustny ewerolimus znacznie zwiększa odsetek osób, które osiągnęły 50% zmniejszenie wielkości gwiazdzika podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego i naczyńmięśniakotłuszczaka. Chociaż nie można było ustalić związku między zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi a leczeniem, uczestnicy otrzymujący leczenie mieli podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z osobami, które nie otrzymały leczenia. Niemniej jednak samo leczenie znacznie zwiększyło ryzyko zmniejszenia dawki, przerwania lub wycofania. Chociaż doustny ewerolimus wywierał korzystny wpływ na zmiany skórne, miejscowa rapamycyna wykazywała jedynie nieznaczną tendencję poprawy. Skuteczność zmian skórnych powinna być dalej przedmiotem przyszłych badań. Korzystny wpływ rapamycyny lub rapalogów na stwardnienie guzowate powinien być dalej badany w odniesieniu do innych objawów tego stanu.

Badanie RCT French 2016

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch stężeń ewerolimusu (analog sirolimusu) - 3–7 ng/ml (niska ekspozycja) oraz 9–15 ng/ml (wysoka ekspozycja) w porównaniu z placebo jako terapia adjuwantową w napadach padaczkowych opornych na leczenie w zespole stwardnienia guzowatego.

Metodyka: EXIST-3 to randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną badanie III fazy. Do badania włączano pacjentów w wieku od 2 do 65 lat z zespołem stwardnienia guzowatego i napadami padaczki opornej na leczenie (≥ 16 w 8-tygodniowej fazie wyjściowej) otrzymujący od jednego do trzech jednocześnie leków przeciwpadaczkowych w 99 ośrodkach w 25 państwach. Pacjentów rekrutowano od 3 lipca 2013 roku do 29 maja 2015 roku. Ostatecznie włączono do badania 366 pacjentów: do grupy placebo zrandomizowano 119 pacjentów, do niskiej ekspozycji przydzielono 117 pacjentów, a do grupy wysokiej ekspozycji 130. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą stratyfikacji na podgrupy pod względem wieku (< 6 lat, od 6 do < 12 lat, od 12 do < 18 lat oraz ≥ 18 lat). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była zmiana częstości napadów w okresie podtrzymania w stosunku do wartości wyjściowej, którą określono jako odsetek odpowiedzi (odsetek pacjentów osiągających $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów) i mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów u wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Wyniki: Odsetek odpowiedzi wyniósł 15,1% w grupie placebo (18 pacjentów [9,2–22,8]) w porównaniu z 28,2% w grupie niskiej ekspozycji ewerolimusu (33 pacjentów [20,3–37,3], $p=0,0077$) oraz z 40% w grupie wysokiej ekspozycji (52 pacjentów [31,5–49,0], $p<0,0001$). Mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów wyniosła 14,9% [0,1–21,7] w grupie placebo vs 29,3% w grupie niskiej ekspozycji ewerolimusu [18,8–41,9], $p=0,0028$ i 39,6% w grupie wysokiej ekspozycji [35,0–48,7], $p<0,0001$. Zdarzenia niepożądane 3-4. Stopnia wystąpiły u 13 pacjentów (11%) w grupie placebo, u 21 (18%) pacjentów w grupie niskiej ekspozycji ewerolimusu oraz u 31 osób (24%) w grupie wysokiej ekspozycji. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 3 pacjentów (3%) z grupy placebo, u 16 (14%) osób z grupy niskiej ekspozycji i u 18 (14%) osób z wysokiej ekspozycji. Ze względu na zdarzenia niepożądane musiało zrezygnować z terapii 2 (2%) pacjentów w grupie placebo, 6 (5%) w grupie niskiej ekspozycji i 4 (3%) w wysokiej ekspozycji.

Wnioski: Leczenie adjuwantowe ewerolimusem u pacjentów z zespołem stwardnienia guzowatego i napadami padaczki opornymi na leczenie znacząco zmniejszyło częstość napadów padaczkowych, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z placebo.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedno otwarte, randomizowane badanie z grupą kontrolną (Overwater 2016) oceniające wpływ sirolimusu na zmniejszenie częstości napadów u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. W badaniu odnotowano zmniejszenie częstości napadów w badanej grupie, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Ograniczenia badania włączonego do opracowania

- Badania otwarte – bez zaślepienia.
- Mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu (n=23), pomimo że protokół badania zakładał włączenie 30 pacjentów. Autorzy badania tłumaczą nie włączenie pełnej liczby pacjentów zbyt długim procesem rekrutacji.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
EXIST-3 (French 2016)	French et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. <i>Lancet</i> . 2016 Oct 29;388(10056):2153-2163
Overwater 2016	Overwater IE et al. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: A randomized controlled trial. <i>Neurology</i> . 2016 Sep 6;87(10):1011-8
Opracowanie 2016	Opracowanie nr AOTMIT-OT-434-21/2016 Rapamune (sirolimusum) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epitheloidalnych komórek przynaczyniowych”
Sasongko TH 2016	Sasongko TH et al. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex (Review). <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016 Jul 13;7:CD011272.

5. Załączniki

Zal 1. Opracowanie nr AOTMIT-OT-434-21/2016 Rapamune (sirolimusum) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych”

Zal 2. Opinia RP nr 144/2016 z dnia 16 maja 2016 r. ws. objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
135.1. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus						
Rapamune, tabl. draż., 1 mg (60 ml)	05909990985210	461,47	509,15	509,15	ryczałt	3,2
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml (30 szt.)	05909990893645	937,18	1020,77	1018,30	ryczałt	5,67

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; Obwieszczenie MZ z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.;

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.03.2019 r.)

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2038
#2	(sirolimus or rapamycin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3669
#3	#1 or #2	3836
#4	(lymphangioleiomyomatosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioleiomyomatosis] explode all trees	22
#6	#4 or #5	57
#7	#3 and #6 (with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present)	19
#8	MeSH descriptor: [Perivascular Epithelioid Cell Neoplasms] explode all trees	28
#9	Perivascular epithelioid cell or PEC or PEComa:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	266
#10	#8 or #9	294
#11	#3 and #10 (with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present)	16
#12	Tuberous sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	171
#13	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees	44
#14	#12 or #13	171
#15	#3 and #14 (with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present)	47

5.3. Diagram Prisma

