



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

sirolimusum
we wskazaniach:

stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza;
nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych

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

Opracowanie nr: OT.4220.5.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.15.2019)

Data ukończenia: 10.03.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	8
3.2. Podsumowanie.....	8
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających <nazwa ocenianej substancji po polsku> finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	11

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.15.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr [109/2019](#) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej substancji czynnej sirolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczeniowych.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie 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.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. we wskazaniu stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, refundowany jest produkt leczniczy zawierający substancję czynną sirolimusum:

- Rapamune, tabl. draż., 1 mg (grupa limitowa: 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus)
- Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml (grupa limitowa: 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus)

oraz jest obecnie finansowany ze środków publicznych i dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową we wskazaniach pozarejestacyjnych: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczeniowych; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach; zespół gumiatych zmian barwnikowych; angiomatoza; Zespół Klippela-Trénaunaya.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Rapamune (sirolimus)¹ (tabl. drażowane (0,5 mg, 1mg, 2 mg); roztwór doustny (1 mg/ml)), obejmuje wskazanie rejestracyjne:

„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”.

¹ ChPL produktu leczniczego Rapamune (sirolimus) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 09.03.2022 r.)

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 08.03.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Kliniczne (PTOK) - (strona: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>); Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Guzowate - (strona: <https://www.stwardnienie-guzowate.eu/aktualnosci/>); Polska Unia Onkologii (PUO) - (strona: www.puo.pl)
- ogólnoeuropejskie: European Society For Medical Oncology (ESMO) - (strona: <https://www.esmo.org/>); European Respiratory Society (ERS) - (strona: <https://www.ersnet.org/guidelines/european-organization>); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - (strona: <https://www.eortc.org/>); European Network of Cancer Registries (ENCR) - (strona: <https://www.encl.eu/>)
- światowe: International Tuberos Sclerosis Complex (strona: <https://www.tscinternational.org/international-tsc-consensus-guidelines/>)
- inne: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - (strona: <https://www.nccn.org/>); National Health and Medical Research Council (NHMRC) - (strona: <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines>); Scottish Intercollegiate Guidelines Network - (<http://www.sign.ac.uk>); Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ) - (strona: <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Mięsak tkanek miękkich	
<p>PTOK 2021 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące mięsaków tkanek miękkich u dorosłych</p> <p>W leczeniu chorych na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnej RTH i/lub CTH), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (składające się przynajmniej z patomorfologa, radiologa, chirurga onkologa, radioterapeuty, onkologa klinicznego i rehabilitanta) [III, A].</p> <p>W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następową CTH; ▪ bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe). <p>Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] ± olaratumab (przeciwciało anti-PDGFR-alfa) [I, B]. Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabectedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów. Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, B] (np. taksoidy - angiosarcoma; gemcytabina ± docetaksel — leiomyosarcoma; trabectedyna — liposarcoma, zwłaszcza myxoid liposarcoma lub leiomyosarcoma [I, A]; ifosfamid - synovial sarcoma; imatynib - dermatofibrosarcoma protuberans; sunitynib - alveolar soft part sarcoma; inhibitory mTOR - PEC-oma/lymphangioliomyomatosis; kryzotynib — inflammatory myofibroblastic tumor z obecnością rearanżacji genu ALK).</p> <p>Trabectedyny stosowane są w leczeniu L-mięsaków po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego. Innym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane MTM (inne niż liposarcoma) po niepowodzeniu wcześniejszej CTH jest pazopanib — wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały poprawę przeżyć wolnych od progresji wynoszącą 3 miesiące. Obiecujące wyniki badań rejestracyjnych, odpowiednio, III i II fazy z losowym doбором chorych, wskazują na aktywność erybuliny w zaawansowanych liposarcoma [I, B] oraz olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu I linii zaawansowanych MTM [IB]. Dla erybuliny wykazano poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z dakarbazyną (mediany 13,5 v. 11,5 miesiąca) w grupie chorych na zaawansowane liposarcoma i leiomyosarcoma po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia systemowego, przy czym korzyść z terapii dotyczyła przede wszystkim chorych na liposarcoma. W badaniu z olaratumabem mediana przeżyć całkowitych wyniosła 26,5 miesiąca (95% CI 20,9–31,7) dla</p>

	<p>kombinacji z doksorubicyną (66 chorych) oraz 14,7 miesiąca (95% CI 9,2–17,1) dla monoterapii doksorubicyną (67 chorych) (HR 0,46, 95% CI 0,3–0,71, p = 0003), jednak wyniki te wymagają potwierdzenia w trwającym obecnie badaniu III fazy. W Stanach Zjednoczonych wstępnie zarejestrowano na podstawie wstępnych wyników badania II fazy tazemetostat — inhibitor EZH2 w leczeniu dorosłych chorych na IN11-ujemne epithelioid sarcoma [II, C].</p> <p>Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu. Niektóre ze wspomnianych leków zostały zarejestrowane w określonych MTM.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u></p> <p><i>I - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</i> <i>III - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p><i>A - wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>C - wskazania określone indywidualnie</i></p> <p>W publikacji nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów publikacji.</p>
<p>ESMO 2021 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące mięsaków tkanek miękkich</u></p> <p>W wytycznych w tabeli wymieniono leki systemowe ze wstępną lub częściową aktywnością w wybranych typach mięsaków, które nie weszły do standardowej praktyki i/lub nie są zatwierdzone/refundowane we wszystkich krajach europejskich. Dlatego, jeśli są dostępne, ich zastosowanie można rozważyć w równowadze klinicznej w ramach zindywidualizowanych, wspólnych decyzji pacjenta-lekarza. RT należy traktować jako środek paliatywny we wszystkich przypadkach, zgodnie z potrzebą kliniczną (np. zmiany kostne zagrożone złamaniami).</p> <p>Sirolimus jest wymieniany w leczeniu guzów nabłonka (ang. epithelioid haemangioendotheliom) oraz PEComa (ang. perivascular epithelioid cell tumour). Poza tym w leczeniu wybranych typach mięsaków stosuje się następujące leki: aksytynib, bewacizumab, temozolomid, kryzotynib, imatynib, nilotynib, inhibitory pd-1/pd-l1 monoterapia, peksidartynib, regorafenib, selumetynib, sorafenib, sunitynib, tazemetostat.</p> <p>Autorzy rekomendacji nie zadeklarowali konfliktu interesów.</p>
<p>NCCN 2021 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące mięsaków tkanek miękkich</u></p> <p>Wytyczne zawierają zalecenia dotyczące diagnozy, oceny, leczenia i obserwacji pacjentów z mięsakami tkanek miękkich. Niniejsze wytyczne dotyczą m.in. modyfikacji oraz dodania schematów terapii systemowej dla podtypów mięsaka.</p> <p>W publikacji nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów publikacji.</p>
Stwardnienie guzowate	
<p>ITSC 2021 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia guzowatego</u></p> <p><u>Płuca</u></p> <p>Jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na limfangioleiomiomatozę płuc (LAM) zalecany jest inhibitor mTOR sirolimus (kategoria 1).</p> <p>Znaczna część pacjentów z TSC, u których wykryto LAM, może już przyjmować everolimus z powodu innych wskazań. W tych okolicznościach, biorąc pod uwagę duże molekularne podobieństwo i dowody skuteczności w otwartym badaniu fazy 2, zalecamy raczej kontynuację leczenia everolimusem i seryjne monitorowanie PFT niż przejście na sirolimus (kategoria 2A).</p> <p><u>Praktyczne wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów mTOR u pacjentów z TSC</u></p> <p>Stosowanie inhibitorów mTOR, sirolimusu i everolimusu stało się kamieniem węgielnym w leczeniu nowotworów związanych z TSC. Pierwsze zatwierdzenie regulacyjne specyficzne dla TSC miało miejsce w 2010 roku, kiedy to everolimus został zatwierdzony przez FDA do leczenia SEGA. Obecnie everolimus jest dopuszczony w wielu krajach na całym świecie do leczenia naczyniakomięśniakotłuszczaka nerki i/lub padaczki z napadami częściowymi związanej z TSC, oprócz SEGA. Sirolimus został po raz pierwszy zatwierdzony do leczenia LAM związanego z TSC w Japonii w 2014 roku, a rok później w Stanach Zjednoczonych.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji i klasyfikacja dowodów naukowych:</u></p> <p><i>1 - W oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest właściwa (co najmniej jedno przekonujące badanie klasy I lub dwa przekonujące i spójne badania klasy II lub trzy przekonujące i spójne badania klasy III)</i> <i>2A - W oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest właściwa (co najmniej jedno przekonujące badanie klasy II lub co najmniej dwa przekonujące i spójne badania klasy II)</i> <i>2B - W oparciu o dowody niższego poziomu istnieje konsensus, że interwencja jest właściwa (co najmniej jedno przekonujące badanie klasy III lub co najmniej dwa przekonujące i spójne badania klasy IV)</i> <i>3 - W oparciu o dowody z dowolnego poziomu, nie jest możliwe osiągnięcie konsensusu, co do wyboru</i></p>

	<p><i>właściwej interwencji (badania klasy I-IV , które są sprzeczne lub nieodpowiednie, by sformułować konsensus)</i></p> <p><i>Klasa I: dowody dostarczone przez prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zamaskowaną oceną wyników, w reprezentatywnej populacji.</i></p> <p><i>Klasa II: dowody dostarczone przez prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą w reprezentatywnej populacji z zamaskowaną oceną wyników.</i></p> <p><i>Klasa III: dowody dostarczone przez wszystkie inne kontrolowane badania (w tym dobrze zdefiniowane kontrole historii naturalnej choroby lub pacjentów służących jako kontrole własne) w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyniku jest niezależna od leczenia pacjenta.</i></p> <p><i>Klasa IV: dowody dostarczone przez niekontrolowane badania, serie przypadków, opisy przypadków lub opinie eksperta.</i></p> <p>W publikacji nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów publikacji.</p>
--	--

PTOK: Polskie Towarzystwo Onkologii Kliniczne; ESMO - European Society For Medical Oncology; ITSC - International Tuberous Sclerosis Complex; NCCN - National Comprehensive Cancer Network

W wyniku wyszukiwania, odnaleziono 4 nowe wytyczne (PTOK 2021, ESMO 2021, ITSC 2021, NCCN 2021) względem wytycznych przedstawionych w poprzednim opracowaniu z 2019 r.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu i zalecają stosowanie sirolimusu w analizowanych wskazaniach. Wytyczne polskie PTOK 2021 wskazują na stosowanie inhibitoru mTOR we wskazaniu PEC-oma lub limfangioleiomiomatozę płuc (ang. lymphangioleiomyomatosis). Wytyczne europejskie ESMO 2021 wymieniają sirolimus w leczeniu guzów nabłonka (ang. epithelioid haemangioendothelium) oraz PEComa. W wytycznych międzynarodowych ITSC 2021 zalecany jest inhibitor mTOR sirolimus jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na limfangioleiomiomatozę płuc.

W raporcie z 2019 r. odnaleziono europejskie ESMO 2018 i amerykańskie NCCN 2018 wytyczne kliniczne, na podstawie których stosowanie inhibitorów mTOR w tym sirolimusu było dopuszczalne i często rekomendowane w leczeniu złośliwych okołonaczyniowych nowotworach komórek nabłonkowych (PEComas) i limfangioleiomiomatozy. Wytyczne NCCN 2018 wskazują, iż w ramach leczenia systemowego zaleca się stosowanie sirolimusu, everolimusu i temsirolimusu u pacjentów z PEComa, nawracającym naczyńniakomięśniakotłuszczakiem i limfangioleiomiomatozą. W wytycznych ESMO 2018 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).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Stwardnienie guzowe, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analicy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sirolimus w leczeniu stwardnienia guzowego; limfangioleiomiomatozy; nowotworu z epithelioidnych komórek przynaczyniowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.03.2022 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2019, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.15.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: sirolimusum (forma podania – leki doustne – zgodnie z formą podania leków zawierających zawierających sirolimusum i znajdujące się na obwieszczeniu 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.
- przeglądy systematyczne w których włączano publikacje po 2019 roku.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań opublikowanych po 2019 roku, spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

3.2. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań opublikowanych po 2019 roku, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania w 2019 r. odnaleziono jedno otwarte, randomizowane badanie z grupą kontrolną (Overwater 2016) oceniające wpływ sirolimusu na zmniejszenie częstość napadów u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. W badaniu odnotowano zmniejszenie częstości napadów w badanej grupie, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. 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). Ograniczeniem badania włączonego do opracowania było: brak zaślepienia (badania otwarte) oraz mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu (n=23), pomimo że protokół badania zakładał włączenie 30 pacjentów.

W wyniku wyszukiwania, odnaleziono 4 nowe wytyczne (PTOK 2021, ESMO 2021, ITSC 2021, NCCN 2021) względem wytycznych przedstawionych w poprzednim opracowaniu z 2019 r. Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu i zalecają stosowanie sirolimusu w analizowanych wskazaniach. Wytyczne polskie PTOk 2021 wskazują na stosowanie inhibitoru mTOR we wskazaniu PEC-oma lub limfangioleiomiomatozę płuc (ang. lymphangioleiomyomatosis). Wytyczne europejskie ESMO 2021 wymieniają sirolimus w leczeniu guzów nabłonka (ang. epithelioid haemangioendotheliom) oraz PEComa. W wytycznych międzynarodowych ITSC 2021 zalecany jest inhibitor mTOR sirolimus jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na limfangioleiomiomatozę płuc.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

ESMO_2021	Soft tissue and visceral sarcomas: ESMOeEURACANeGENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up5. Volume 32, Issue 11, 2021. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006
ITSC 2021	Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. Pediatric Neurology 123 (2021) 50-66. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.010 .
NCCN 2021	Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. Featured Updates to the NCCN Guidelines
PTOK 2021	PTOK Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok Mięsaaki tkanek miękkich u dorosłych. Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja 2017, tom 3, nr 5

Pozostałe publikacje

AOTMiT opracowanie nr: OT.4321.15.2019	SIROLIMUSUM we wskazaniach: stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych 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 (strona: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/ot.4321.15.2019_sirolimus_off_label.pdf - dostęp 09.03.2022 r.)
ChPL Rapamune (syrolimus)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (syrolimus) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 09.03.2022 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
Opinia RP nr 109/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.	Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej sirolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (strona: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_138_190415_o_109_sirolimusum_off_label_cykl.pdf - dostęp 09.03.2022 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających sirolimusum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.02.2022

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus								
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml	05909990893645	912,82	958,46	994,92	994,92	ryczałt	3,2
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	456,40	479,22	503,70	503,70	ryczałt	3,2

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sirolimus[Title/Abstract]	8 545
#2	"Sirolimus"[Mesh] Sort by: Most Recent	21 840
#3	Rapamycin[Title/Abstract]	33 240
#4	#1 or #2 or #3	47 050
#5	tuberous sclerosis[Title/Abstract] or	8 690
#6	"Tuberous Sclerosis"[Mesh] Sort by: Most Recent	6 458
#7	TSC[Title/Abstract]	4 759
#8	#5 or #6 or #7	11 901
#9	lymphangioliomyomatosis[Title/Abstract]	1 699
#10	"Lymphangioliomyomatosis"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 288
#11	lymphangioliomyomatoses[Title/Abstract]	3
#12	lymphangiomyomatosis [Title/Abstract]	288
#13	#9 or #10 or #11 or #12	2 146
#14	Perivascular Epithelioid Cell Neoplasms[Title/Abstract]	64
#15	"Perivascular Epithelioid Cell Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	3 993
#16	Perivascular epithelioid cell[Title/Abstract]	723
#17	PEC[Title/Abstract]	5 765
#18	PEComa[Title/Abstract]	671
#19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18	10 080
#20	#4 and #8	1 816
#21	#4 and #19	418
#22	#4 and #13	370
#23	#20 or #21 or #22	2 041
#24	#20 or #21 or #22 Filters: English, Polish, from 2019/1/1 - 2022/3/4	486
#25	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR meta analysis[Title/Abstract] OR systematic review[Title/Abstract]	9 338 363

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#26	#24 and #25	193
#27	#24 and #25 Filters: Meta-Analysis	3
#28	#24 and #25 Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial	8
#29	#24 and #25 Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	12
#30	#26 or #29	193

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Sirolimus.ab,kw,ti.	15812
#2	rapamycin.ab,kw,ti.	42089
#3	exp sirolimus/	56705
#4	1 or 2 or 3	79727
#5	(tuberous sclerosis or TSC).ab,kw,ti.	12020
#6	exp tuberous sclerosis/	9755
#7	5 or 6	14243
#8	(lymphangioleiomyomatosis or lymphangioleiomyomatoses or lymphangioleiomyomatoses).ab,kw,ti.	2380
#9	exp Lymphangioleiomyomatosis/	2785
#10	8 or 9	3076
#11	(Perivascular Epithelioid Cell Neoplasms or Perivascular epithelioid cell or PEC or PEComa).ab,kw,ti.	6221
#12	exp Perivascular Epithelioid Cell Neoplasms/	8738
#13	11 or 12	13938
#14	4 and 7	2555
#15	4 and 10	726
#16	4 and 13	1037
#17	14 or 15 or 16	3018
#18	limit 17 to randomized controlled trial	31
#19	limit 18 to (meta analysis or "systematic review")	2
#20	(random* or meta analysis or systematic review).ab,kw,ti.	1877376
#21	17 and 20	111
#22	18 or 19 or 21	117
#23	limit 22 to ((english or polish) and yr="2019-2022)	23

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2689
#2	(sirolimus or rapamycin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4887
#3	#1 or #2	5186
#4	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees	69
#5	(tuberous sclerosis or TSC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	432
#6	#4 or #5	432
#7	MeSH descriptor: [Lymphangioleiomyomatosis] explode all trees	30

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	(lymphangiomiomatosis or lymphangiomiomatoses or lymphangiomiomatoses):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#9	#7 or #8	86
#10	MeSH descriptor: [Perivascular Epithelioid Cell Neoplasms] explode all trees	36
#11	(Perivascular Epithelioid Cell Neoplasms or Perivascular epithelioid cell or PEC or PEComa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	566
#12	#10 or #11	602
#13	#3 and #6	121
#14	#3 and #9	49
#15	#3 and #12	24
#16	#13 or #14 or #15	143
#17	#13 or #14 or #15 with Publication Year from 2019 to 2022, in Trials	18