



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rapamune (sirolimus)
we wskazaniu:
angiomatoza

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

Raport nr: OT.434.16.2017

Data ukończenia: 17 maja 2017 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DES	Stent pokryty lekiem (ang. <i>drug eluting stent</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FACT-G	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Wszczepialny kardiowerter-def brylator serca (ang. <i>implantable cardioverter defibrillator</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
P25	25 percentyl
P75	75 percentyl
PDL	Laser pulsacyjno-barwnikowy
PedsQL	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>Pediatric Quality of Life Inventory 4.0</i>
PLC	Placebo
SES	Stent pokryty sirolimusem (ang. <i>sirolimus eluting stent</i>)
SIR	Sirolimus
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b 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 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	6
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	8
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	8
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	8
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	12
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	12
7. Wskazanie dowodów naukowych	13
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych.....	13
7.2. Opis badań włączonych do analizy	13
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	15
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	16
7.4.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	19
7.4.2. Ograniczenia analizy klinicznej.....	20
7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	20
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	22
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
9. Kluczowe informacje i wnioski	24
10. Źródła.....	26
11. Załączniki.....	27
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	28

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2017-05-09
PLA.4604.183.2017.2.DJ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Rapamune, sirolimus, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but. + 30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645;
- Rapamune, sirolimus, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990985210

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. angiomatoza

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- 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

Oceniana technologia medyczna:

- Rapamune, sirolimus, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but. + 30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645;
- Rapamune, sirolimus, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990985210

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

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

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

2. Przedmiot i historia 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 2016 r., poz. 1536), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 28 kwietnia 2017 r. znak PLA.4604.183.2017.2.DJ (data wpływu do AOTMiT 9.05.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- Rapamune, sirolimus, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but. + 30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645;
- Rapamune, sirolimus, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990985210,

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu angiomatoza.

Wyżej wymienione produkty nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniu.

Ze względu na krótki termin realizacji zlecenia nie było możliwe przygotowanie pełnego raportu HTA zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- Przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- Opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- Przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- Przeprowadzono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinię do Konsultanta Krajowego w dziedzinie angiologii, przy czym otrzymano odpowiedź odmowną.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Angiomatoza (ang. *angiomatosis*) jest rzadkim schorzeniem charakteryzującym się występowaniem zmian naczyniowych obejmujących rozrost naczyń krwionośnych wraz z tkanką tłuszczową. Angiomatoza należy do malformacji naczyniowych – heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zazwyczaj z dominującym jednym rodzajem naczyń: włosowatych, żylnych, tętniczych i limfatycznych.

Etiologia i patogenez

Prawdopodobnie przyczyną malformacji naczyniowych są zaburzenia różnicowania się sieci kapilarnej do żył, tętnic i naczyń limfatycznych podczas embriogenezy. Malformacje naczyniowe są zmianami wrodzonymi.

Rozpoznanie choroby

W diagnostyce stosuje się kolorową ultrasonografię dopplerowską i doppler mocy, angiografię, tomografię komputerową i rezonans magnetyczny.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Malformacje naczyniowe to guzopodobne zmiany nienowotworowe, powstałe na skutek zaburzenia morfogenezy tkanki naczyniowej. Zmiany charakteryzują się normalnym cyklem wymiany komórkowej przez wszystkie fazy rozwoju i nie podlegają samoistnej inwolucji. W odróżnieniu od naczynek, malformacje naczyniowe nie mają charakteru proliferacyjnego i powiększają się poprzez rozrost obszaru zajętego dysfunkcją. Malformacje mogą wystąpić w każdym obszarze ciała, jednak najczęściej obejmują głowę i szyję, kończyny i tułów. Ze względu na prędkość przepływu krwi w obrębie zmiany – wyróżnia się zmiany niskoprzepływowe i wysokoprzepływowe.

Objawy kliniczne zaburzeń naczyniowych obejmują oszpecenie, przewlekły ból, nawracające infekcje, koagulopatię, dysfunkcje organów, a nawet śmierć. W przebiegu choroby obserwuje się pogarszanie objawów, a także jakości życia pacjentów.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Malformacje naczyniowe występują u 1-5% dzieci i dorosłych. Brak jest danych o częstości występowania angiomatozy. Angiomatoza jest schorzeniem występującym przede wszystkim u niemowląt i dzieci.

Aktualne postępowanie medyczne

Rodzaj leczenia zależy od rodzaju zmiany. W leczeniu wykorzystuje się metody inwazyjne i nieinwazyjne, które obejmują zabiegi laserem pulsacyjno-barwnikowym, skleroterapię i operacyjne wycinanie zmian. Leczenie farmakologiczne obejmuje propranolol, kortykosteroidy, interferon α -2a oraz tymolol w postaci żelu.

Opisywano także badania kliniczne i przypadki stosowania następujących substancji:

- Atenolol, acebutolol, nadolol
- Bawacyzumab
- Sirolimus
- Takrolimus, pimekrolimus
- Talidomid
- Tetracykliny
- Okreotyd
- Sildenafil

Źródła: Adams 2016, Blatt 2013, Coletti 2014, Cox 2014, Szczeklik 2016, Wyrzykowski 2014

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z opinią profesora Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej przekazaną przez Ministerstwo Zdrowia, populacja docelowa wyniesie maksymalnie 10 osób w ciągu

roku. W toku prac nie występowało o dane dotyczące wielkości populacji do NFZ ze względu na heterogeniczność wskazania oraz brak przypisanego kodu ICD-10, który opisywałby oceniane wskazanie.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rapamune, sirolimus, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but. + 30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645; Rapamune, sirolimus, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990985210
Kod ATC	L04AA10
Substancja czynna	sirolimusum
Wskazanie zarejestrowane	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 m kroemulsji 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 m kroemulsji.
Wnioskowane wskazanie	angiomatoza
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.
Dopuszczenie do obrotu	13 marca 2001

Źródło: ChPL Rapamune

Komentarz Agencji

Sirolimus, podobnie jak everolimus, należy do leków immunosupresyjnych z grupy inhibitorów mTOR. Zgodnie z opinią profesora Jana Styczyńskiego, KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej w ostatnich latach wykazano, że leki te wykazują również umiarkowane działanie antyproliferacyjne, co wykorzystuje się m.in. w kardiologii interwencyjnej przy zakładaniu stentów (DES – *drug eluting stent*, w tym SES – *sirolimus eluting stent*). Działanie antyproliferacyjne leków z grupy mTOR ma znaczenie w procesie hamowania tworzenia naczyń krwionośnych i z definicji jest działaniem przeciwnowotworowym.

Na podstawie opisu problemu zdrowotnego można przypuszczać, że antyproliferacyjne działanie inhibitorów z grupy mTOR może mieć większe zastosowanie w przypadku naczyńiaków, które mają charakter proliferacyjny. Malformacje naczyniowe nie mają natomiast charakteru proliferacyjnego. W literaturze odnaleziono jednak doniesienia na temat zastosowania sirolimusu także w leczeniu malformacji naczyniowych.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające sirolimus nie były dotąd oceniane w Agencji we wskazaniu angiomatoza.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wcześniejszych ocen dotyczących wskazań zbliżonych do aktualnie ocenianego, a więc naczyńiaków oraz limfoangioleiomiomatozy, które podobnie jak angiomatoza należą do grupy zaburzeń naczyniowych. Rada Przejrzystości i Prezes Agencji wydali negatywną rekomendację dla sirolimusu stosowanego w naczyńiakach ze względu na bardzo skąpe dowody na skuteczność takiej interwencji. Opinia Rady Przejrzystości dotyczącej stosowania sirolimusu w limfoangioleiomiomatozie była pozytywna ze względu na zagrożenie życia pacjentów związane z tendencją do krwawień guzów zlokalizowanych w nerkach.

Ponadto pozytywna opinia Rady przejrzystości dla sirolimusu w limfangioleiomiomatozie była podyktowana odnalezionymi dowodami na skuteczność sirolimusu w tym wskazaniu.

Tabela 2 Opinie/uchwały Rady Przejrzystości Agencji dotyczące ocenianych leków

Data i nr stanowiska/uchwały	Leki	Wskazanie	Opinia
Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.	<ul style="list-style-type: none"> Rapamune (sirolimusum), roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645 Rapamune (sirolimusum), tabl. powl., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210 	<ul style="list-style-type: none"> stwardnienie guzowate limfangioleiomiomatoza nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych 	<p>Pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stwardnienie guzowate jest rzadką chorobą, dziedziczną w sposób autosomalny i dominujący, w której dochodzi do rozwoju łagodnych nowotworów skóry, mózgu i nerek. Choroba charakteryzuje się mutacją jednego z dwóch genów supresorowych, czego skutkiem jest nadmierna aktywność kinazy, zwanej mammalian target of rapamycin (mTOR). W nerkach, najczęściej obustronnie rozwija się limfangioleiomiomatoza - guz złożony z naczyń krwionośnych, tkanki tłuszczowej i mięśniówki gładkiej. Jego duża tendencja do krwawień, może stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza w przypadku guzów o średnicy większej niż 4 cm.</p> <p>W przebiegu stwardnienia guzowatego może rozwijać się nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (perivascular epithelioid cells – PEC), zwany PEComa. Jest to grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, do których zalicza się także lymphangioleiomyomatosis (LAM). Występują one przeważnie sporadycznie, rzadziej u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Większość nowotworów z rodziny PEComa to guzy łagodne, które nie nawracają po radykalnej resekcji chirurgicznej. Część PEComa wykazuje tendencję do nawrotów miejscowych, jak i tworzenia przerzutów odległych.</p> <p>Leczeniem z wyboru wszystkich PEComa jest operacyjne usunięcie guza, ale w przypadku braku możliwości leczenia zabiegowego, obiecujące są doniesienia nad zastosowaniem inhibitorów mTOR, głównie everolimusu. Sirolimus ma taki sam mechanizm działania jak everolimus (hamowanie mTOR i VEGF), działa dłużej (T/2 86 vs 30 godz.), ale ma nieco mniej korzystny profil farmakokinetyczny, rozpuszczalność, stabilność i biodostępność (1,6 vs 11%). Dostępne są jednak przynajmniej 2 badania (wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, nierandomizowane), wskazujące na istotną klinicznie efektywność sirolimusu w lymphangioleiomyomatosis (LAM) sporadycznym lub związanym ze stwardnieniem guzowatym (Bissler JJ i wsp. NEJM 2008 oraz Davies DM i wsp. Clin Cancer Res 2011) w ciągu dwóch lat obserwacji.</p>
Rekomendacja Prezesa nr 68/2017 z dnia 25 lutego 2014 r.	sirolimus	rozpoznanie zakwalifikowane do kodów: D18.0 i D18.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej	<p>Negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczyniaków krwionośnych i chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.			<p>Negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczyniaków krwionośnych i chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach.</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W toku przygotowywania opracowania nie odnaleziono wytycznych postępowania klinicznego w angiomatozie. Z dostępnej literatury wynika, że leczenie farmakologiczne malformacji naczyniowych obejmuje propranolol, kortykosteroidy, interferon α -2a oraz tymolol w postaci żelu. Ponadto istnieją doniesienia na temat stosowania w leczeniu malformacji naczyniowych następujących substancji: atenololu, acebutololu, nadololu, bawacyzumabu, sirolimusu, takrolimusu, pimekrolimusu, talidomidu, tetracykliny, okreotydu, sildenafilu.

Oprócz leczenia farmakologicznego, można przeprowadzić zabieg chirurgiczny polegający na usunięciu malformacji. W opinii profesora Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej zabieg chirurgiczny może zostać przeprowadzony w nielicznych przypadkach, ze względu na lokalizację zmian naczyniowych.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.05.2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: „angiomatosis” oraz „vascular malformations”. Na powyższych stronach oraz w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez analityków Agencji i opisanego w rozdz. 7 i 11 raportu nie odnaleziono rekomendacji i wytycznych postępowania klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających sirolimus we wskazaniu angiomatoza przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 15.05.2017 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego leku.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających sirolimus w leczeniu angiomatozy. Wyszukiwanie przeprowadzono 10 maja 2017 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11 raportu.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania „angiomatoza”. Analitycy zdecydowali się więc uwzględnić w analizie klinicznej badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających sirolimus w szerszym wskazaniu niż wnioskowane tj. anomalii naczyniowych, do których należy m.in. angiomatoza.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja pacjentów z malformacjami naczyniowymi	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Sirolimus	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono.
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Typ badań	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, opisy przypadków, rekomendacje i wytyczne	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sirolimusu w ocenianym wskazaniu w dniu 15.05.2017 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

Prowadząc wyszukiwanie korzystano z następujących słów kluczowych: *sirolimus*, *angiomatosis*.

W ww. bazach nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu w ocenianym wskazaniu.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność czterech interwencji: leczenie sirolimusem (SIR), leczenie sirolimusem skojarzonym z laserem pulsacyjno-barwnikowym (PDL + SIR), leczenie wyłącznie laserem pulsacyjno-barwnikowym (PDL + PLC) oraz placebo w postaci kremu (PLC) we wskazaniu malformacje kapilarne w zespole Sturge-Webera. U każdego z pacjentów malformację zlokalizowaną na twarzy dzielono na 4 obszary, a na każdym z obszarów stosowano jedną w ww. interwencji.

Włączone zostało także badanie jednoramienne Adams 2016, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo doustnej terapii SIR we wskazaniu skomplikowanych anomalii naczyniowych. Wskazanie to było szersze niż malformacje naczyniowe i obejmowało dodatkowo pacjentów z naczyniakami.

Ponadto do analizy włączono 3 opisy przypadków, w których przedstawiono przypadki zastosowania sirolimusu w różnego typu malformacjach naczyniowych.

Tabela 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Adams 2016 Źródło finansowania: Office of Orphan Products, Uniwersytet Harvarda; SIR dostarczony przez firmę Pfizer, która nie miała udziału w zaprojektowaniu i przeprowadzeniu badania</p>	<p>Jednoramienne badanie II fazy <u>Okres obserwacji:</u> 12 cykli 28-dniowych <u>Interwencja:</u> SIR w dawce początkowej 0,8 mg/m² dwa razy dziennie,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 0-31 lat • Zdiagnozowane jedno z poniższych anomalii naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kaposiform Hemangioendothelioma z/bez zespołu Kasabach-Merritt ○ Angioblastoma z/bez zespołu Kasabach-Merritt ○ Malformacje kapilarne żylnolimfatyczne ○ Malformacje żylnolimfatyczne ○ Mikrotorbielowate malformacje limfatyczne ○ wielogniskowa limfoangioendoteliozatoza z trombocytopenią ○ malformacje kapilarne limfatyczne, tętnicze i żyłne ○ hamartoma przebiegająca z anomaliaми naczyniowymi ○ limfangiektazje • Występowanie jednego z objawów towarzyszących <ul style="list-style-type: none"> ○ Koagulopatia ○ Przewlekły ból ○ Nawracające zapalenie tkanki łącznej ○ Owrzodzenia ○ Zajęcie narządów wewnętrznych lub kości ○ Zaburzenia kardiologiczne <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe stosowanie kortykosteroidów • Zakażenie HIV • Przewlekłe ciężkie lub niekontrolowane choroby towarzyszące • Niekontrolowana infekcja • Wcześniejsze leczenie inh bitorami mTOR • Ciąża • Laktacja <p><u>Liczba pacjentów:</u> 60</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie po zakończeniu 6 cyklu leczenia obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ocenę radiologiczną ○ Zaburzenia funkcjonowania ○ Jakość życia • Częstość występowania zdarzeń niepożądanych
<p>Marques 2015 Źródło finansowania: Instituto Científico y Tecnológico de Navarra (badanie niekomercyjne)</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, z wewnątrzsobniczą kontrolą placebo, jednośrodkowe badanie II fazy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze zdiagnozowanym syndromem Sturge-Weber • Obecność malformacji kapilarnych na twarzy 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obraz morfologiczny, chromatograficzny i spektrofotometryczny; • Procent unaczynienia leczonego obszaru

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji: 18 tygodni</p> <p><u>Interwencja (stosowana przez 12 tygodni):</u></p> <p>1% krem zawierający sirolimus stosowany zewnętrznie;</p> <p>1% krem zawierający sirolimus +PDL;</p> <p>PDL + PLC w postaci kremu;</p> <p>PLC w postaci kremu,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjent nie otrzymał badanego leku w ciągu minionych 3 miesięcy <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zespołem Sturge-Webera bez malformacji kapilarnych na twarzy • Pacjenci, którzy będą stosowali innego rodzaju leczenie zewnętrzne • Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (z wyłączeniem pacjentów z niedoborami hormonalnymi, którzy mogli otrzymywać dawki fizjologiczne steroidów) • Pacjenci, u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ wykonywano skomplikowane operacje, lub którzy przeżyli poważny uraz do 2 tygodni przed rozpoczęciem badania ○ mogą wymagać przeprowadzenia poważnych operacji podczas trwania badania • Inne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem prawidłowo leczonego raka szyjki macicy, raka podstawnkomórkowego lub raka płaskonabłonkowego skóry. • Pacjenci cierpiący na ciężkie/niekontrolowane schorzenia, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Objawowa niewydolność serca klasy III lub IV w skali NYHA ○ Niestabilna dławica piersiowa, objawowa niewydolność serca, zawał serca na 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, ciężka arytmia i inne istotne klinicznie choroby serca. ○ Zastoinowa niewydolność serca ○ Niewyrównana cukrzyca. ○ Ostra lub przewlekła infekcja bakteryjna. ○ Choroby wątroby, tj. marskość lub zapalenie wątroby • Inne towarzyszące ciężkie i/lub niekontrolowane schorzenia, które mogą zaburzyć udział w badaniu. • Zakażenie wirusem HIV lub zdiagnozowany niedobór odporności. • Kobiety w ciąży i w okresie laktacji. • Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami ssaczego celu rapamycyny <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>23</p>	<p>obserwowany w obrazie histologicznym.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane w 0, 6, 12 i 18 tygodniu; • Poziom trójglicerydów, cholesterolu, hemoglobiny, leukocytów, płytek krwi oraz stężenia sirolimusu we krwi w 0 i 6 tygodniu.

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie Marques 2015 oceniono zgodnie z narzędziem Cochrane do oceny randomizowanych badań klinicznych. Ryzyko błędu metody randomizacji uznano za niejasne, gdyż w opisie badania nie podano informacji o sposobie randomizacji, a jedynie o tym, że została ona przeprowadzona przez centralny ośrodek randomizacji. Ryzyko błędu alokacji określono jako niskie, ze względu na fakt, że u każdego pacjenta stosowano wszystkie uwzględnione w badaniu interwencje. Ryzyko błędu zaślepienia badaczy i pacjentów analitycy określili jako niskie,

ponieważ w raporcie badania umieszczona została informacja, że zarówno interwencja (1% krem z sirolimusem) jak i placebo wyglądały dokładnie tak samo. Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego zaślepienia oceny efektów określono jako niskie, ponieważ ocena skuteczności przeprowadzana była przez program komputerowy oraz przez obserwację obrazów uzyskanych na podstawie biopsji. Ryzyko niekompletności danych na temat efektów uznano za niejasne, ze względu na brak uwzględnienia w wynikach wartości średnich oraz odchyłeń standardowych. Ryzyko błędu selektywnego raportowania uznano za niskie, ponieważ w publikacji Marques 2015 przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych przedstawionych w protokole badania.

Tabela 5 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Marques 2015
Metoda randomizacji	niejasne
Utajenie alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niejasne
Selektywne raportowanie	niskie

Badanie Adams 2015 oceniono zgodnie ze skalą NICE do oceny badań jednoramiennych. Badanie uzyskało 6 na 8 możliwych do uzyskania punktów. Po jednym punkcie przyznano za jasne określenie celu badania, zdefiniowanie kryteriów włączenia i wykluczenia, stratyfikację raportowanych wyników, jasność zdefiniowania punktów końcowych badania oraz opisanie wyników badania, a także za poprawność analizowania danych. Nie przyznano punktów za wielośrodkowość badania (badanie było jednośrodkowe) oraz brak stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani do badania.

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Jakość życia

Uzyskanie poprawy jakości życia było jednym z kryteriów odpowiedzi na leczenie w badaniu Adams 2016. Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariuszy *Pediatric Quality of Life Inventory 4.0* (PedsQL) oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G). U 32% pacjentów (95% CI: 17-47) zaobserwowano normalizację parametrów oceny jakości życia (pełną odpowiedź na leczenie) po zakończeniu 6. cyklu leczenia, a u 39% (95% CI: 23-55) po zakończeniu 12. cyklu.

Klinicznie istotna zmiana wyniku kwestionariusza PedsQL wynosi od 4,50 do 6,92 punktów w przypadku kwestionariusza wypełnianego przez opiekunów i 4,36 do 6,66 w przypadku kwestionariusza wypełnianego przez dziecko. W przypadku kwestionariusza FACT-G – minimalna istotna klinicznie wartość zmiany to 2-3 punkty. W badaniu Adams 2016 częściową odpowiedź na leczenie w zakresie jakości życia zdefiniowano jako poprawę wyniku kwestionariusza w stosunku do wartości wyjściowej o >4,4 punktu w przypadku kwestionariusza wypełnionego samodzielnie, o >4,5 punktu w przypadku kwestionariusza wypełnionego przez opiekuna, lub o >3,99 w kwestionariuszu FACT-G. W badaniu zaobserwowano częściową poprawę jakości życia u 52% pacjentów (95% CI: 36-68) po zakończeniu 6. cyklu leczenia i u 50% (95% CI: 34-67) po zakończeniu 12. cyklu.

Po zakończeniu 6. cyklu u 16% chorych (95% CI: 4-28) nie zaobserwowano zmian w zakresie jakości życia. Z kolei po zakończeniu cyklu 12. stabilny stan chorobowy utrzymał się u 9% pacjentów (CI 95%: 0-19).

U 1 pacjenta po zakończeniu 12 cyklu leczenia doszło do progresji choroby pod względem oceny jakości życia.

Odpowiedź na leczenie

W zakresie złożonego punktu końcowego „odpowiedź na leczenie” obejmującego wielkość zmian chorobowych w obrazie radiologicznym, zaburzenie funkcjonowania narządów wewnętrznych oraz jakość życia w badaniu Adams 2016 u żadnego pacjenta nie zaobserwowano pełnej odpowiedzi na leczenie.

Po zakończeniu 6. cyklu leczenia częściowa odpowiedź na leczenie (tj. w przynajmniej jednym z ww. aspektów) wystąpiła u 83% pacjentów, z kolei po zakończeniu cyklu 12. – u 85%. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że u 12-15% pacjentów nastąpiła progresja choroby mimo zastosowanego leczenia sirolimusem.

Tabela 6. Analiza skuteczności klinicznej - odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy		Ocena po zakończeniu 6 cyklu leczenia (N=57)		Ocena po zakończeniu 12 cyklu leczenia (N=53)	
		Odsetek pacjentów [%] (n)	95% CI	Odsetek pacjentów [%] (n)	95% CI
Odpowiedź na leczenie	Całkowita*	0	-	0	-
	Częściowa**	83 (47)	70-95	85 (45)	73-97
	Progresja choroby***	12 (7)	2-23	15 (8)	3-27
	Brak odpowiedzi****	5 (3)	0-13	0	-

*odpowiedź całkowita oznacza brak zmian chorobowych w obrazie radiologicznym oraz brak zaburzeń funkcjonowania narządów wewnętrznych oraz normalizację wskaźnika jakości życia;

**odpowiedź częściowa oznacza: >20% zmniejszenie rozmiarów malformacji w obrazie radiologicznym lub poprawę zaburzeń funkcjonowania narządów wewnętrznych o co najmniej 1 stopień lub poprawę wyniku jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej o >4,4 wyniku wypełnionego samodzielnie lub o >4,5 wypełnionego przez opiekuna kwestionariusza *Pediatric Quality of Life Inventory*, lub o >3,99 w kwestionariuszu *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*;

***progresja choroby oznacza:>20% wzrost rozmiarów malformacji w obrazie radiologicznym lub pogorszenie funkcjonowania narządów wewnętrznych o co najmniej 1 stopień lub pogorszenie wyniku jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej o >4,4 wyniku wypełnionego samodzielnie lub o >4,5 wypełnionego przez opiekuna kwestionariusza *Pediatric Quality of Life Inventory*, lub o >3,99 w kwestionariuszu *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*;

****brak zmian objawów choroby – żadna z powyższych zmian.

Obraz morfologiczny, chromatograficzny i spektrofotometryczny

W ramach analizy podstawowej w badaniu Marques 2015 przeprowadzono test statystyczny, którego celem było wykazanie czy wyniki uzyskane przy zastosowaniu poszczególnych interwencji są istotnie statystycznie różne. Wykazano istotne statystycznie różnice w obrazie morfologicznym, chromatograficznym i spektrofotometrycznym malformacji naczyniowej pomiędzy interwencjami w 6, 12 i 18 tygodniu obserwacji. Ze względu na brak informacji na temat wartości średnich i odchyłeń standardowych nie było możliwe obliczenie parametrów EBM w celu porównania skuteczności poszczególnych interwencji.

Tabela 7. Analiza skuteczności klinicznej - obraz morfologiczny, chromatograficzny i spektrofotometryczny

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	SIR		PDL + SIR		PDL + PLC		PLC		P
		Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	
Obraz morfologiczny, chromatograficzny i spektrofotometryczny *	0	16,5	13,2; 21,0	16,1	10,7; 18,5	16,9	12,9; 19,9	16,8	15,0; 21,0	0,508
	6	15,1	12,1; 20,4	11,8	8,7; 13,7	13,5	12,0; 18,0	15,8	14,3; 22,0	0,001
	12	15,0	11,1; 20,8	8,9	5,7; 13,7	12,7	10,8; 16,7	15,9	12,9; 21,4	<0,001
	18	15,0	11,1; 21,2	9,3	5,6; 11,5	12,9	11,1; 17,5	16,6	13,5; 21,6	<0,001

*wynik wyrażono w punktach uzyskanych dzięki analizie komputerowej zdjęć cyfrowych malformacji kapilarnych; zakres skali wynosił od 0 - 100, gdzie 0 oznaczało najmniejsze nasilenie zmiany, a 100 nasilenie największe.

Skróty: SIR – sirolimus, PDL - laser pulsacyjno-barwny, PLC – placebo, p25 – pierwszy kwartyl, p75 – trzeci kwartyl

W ramach analizy *post hoc* przeprowadzono dodatkowo porównanie w parach pomiędzy interwencjami, a więc porównanie leczenia PDL + SIR kolejno z SIR, z PDL + PLC oraz z PLC. Nie przeprowadzono analizy wyników dla SIR w porównaniu do pozostałych interwencji. W analizie wykazano istotną statystycznie przewagę PDL + SIR we wszystkich porównaniach w 6, 12 i 18 tygodniu obserwacji, tj. wyniki punktowe uzyskanych dzięki analizie komputerowej zdjęć cyfrowych malformacji kapilarnych były istotnie statystycznie mniejsze niż w pozostałych grupach.

Analiza *post hoc* wykazała, że:

- w 6 tygodniu leczenie PDL + SIR skutkowało uzyskaniem istotnie statystycznie mniejszego wyniku punktowego niż w grupie SIR (p=0,002), PLC (p=0,001) oraz PDL + PLC (p=0,007);
- w 12 tygodniu leczenie PDL + SIR skutkowało uzyskaniem istotnie statystycznie mniejszego wyniku punktowego niż w grupie SIR (p=0,001), PDL + PLC (p=0,001) oraz PLC (p<0,001);

- w 18 tygodniu leczenie PDL + SIR skutkowało uzyskaniem istotnie statystycznie mniejszego wyniku punktowego niż w grupie SIR ($p=0,002$), PDL + PLC ($p=0,002$) oraz PLC ($p<0,001$).

Procent unaczynienia leczonego obszaru obserwowany w obrazie histologicznym

Badanie histologiczne wykonane w 12 tygodniu leczenia wykazało, że procent unaczynienia obszaru zajętego malformacją różni się istotnie statystycznie pomiędzy interwencjami. W grupie PDL + SIR obserwowano najmniejszy procent unaczynienia leczonego obszaru obserwowany w obrazie histologicznym w porównaniu z pozostałymi grupami. Procent unaczynienia leczonego obszaru był najwyższy w grupie monoterapii SIR.

Tabela 8. Analiza skuteczności klinicznej - procent unaczynienia leczonego obszaru obserwowany w obrazie histologicznym

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	SIR		PDL +SIR		PDL + PLC		PLC		p
		Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	
Procent unaczynienia leczonego obszaru obserwowany w obrazie histologicznym	12	10,5	8,0;13,1	6,4	3,8; 8,3	8,0	6,6; 10,9	10,1	8,2; 13,1	<0,001

Skróty: SIR – sirolimus, PDL - laser pulsacyjno-barwn kowy, PLC – placebo

Analiza *post hoc* wykazała, że leczenie PDL + SIR powoduje istotnie statystycznie mniejszy procent unaczynienia leczonego obszaru niż w grupie SIR ($p=0,001$), PDL + PLC ($p=0,002$) oraz PLC ($p=0,001$).

Hammill 2011 – przegląd opisów przypadków

W publikacji przedstawiono przegląd opisów przypadków skomplikowanych anomalii naczyniowych leczonych SIR po niepowodzeniu innych strategii leczenia.

U wszystkich pacjentów stosowano SIR w postaci roztworu doustnego w dawce początkowej 0,8 mg/m² powierzchni ciała dwa razy dziennie. Późniejsze dawkowanie dostosowywano tak, by poziom leku we krwi utrzymywał się w zakresie 10-15 ng/ml.

Opis obejmował 6 pacjentów (średnia wieku 7 lat i 3 miesiące) z następującymi rozpoznaniem:

- *kaposiform hemangioendothelioma* (KHE) z koagulopatią Kasabach-Meritt – 1 osoba
- malformacja obejmująca naczynia kapilarne, żyły i naczynia limfatyczne – 1 osoba
- rozległe mikrotorbielowate malformacje limfatyczne obejmujące kości i wywołujące wysięk opłucnowy – 4 osoby.

Średni czas uzyskania odpowiedzi wynosił 25 dni (od 8 do 65 dni).

U pacjenta z KHE uzyskano poprawę poziomu płytek krwi i fibrynogenu oraz poprawę w zakresie przewlekłego obciążenia serca, dzięki czemu pacjentka mogła zostać poddana zabiegowi wszczepienia stentu w kończynie dolnej, co nie było możliwe przed zastosowaniem terapii SIR.

U 4 pacjentów z rozległymi mikrotorbielowatymi malformacjami limfatycznymi, u których występował wysięk opłucnowy odpowiedź na leczenie umożliwiła usunięcie drenażu klatki piersiowej. Pacjentowi z niewydolnością oddechową po 15 dniach terapii SIR usunięto rurkę intubacyjną.

U pacjenta z malformacją obejmującą naczynia kapilarne, żyły i naczynia limfatyczne zastosowanie sirolimusu pozwoliło na usunięcie drenu założonego po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego usunięcia zmian, co nie było możliwe przez zastosowaniem terapii SIR.

Droitcourt 2015 – przegląd opisów przypadków

Dwa z opisanych w publikacji Droitcourt 2015 dotyczyło noworodków z rozpoznaniem wielogniskowej limfoangioendoteliozomatozy z trombocytopenią.

U jednego z pacjentów rozpoznano wielogniskową limfoangioendoteliozomatozę z trombocytopenią z zajęciem żołądka i prawdopodobnym zajęciem płuc. Objawy obejmowały krwawienie z przewodu pokarmowego, obniżony poziom płytek krwi i hemoglobiny. Ze względu na krwawienia wymagały początkowo cotygodniowych, a następnie codziennych transfuzji krwi. W 5 miesiącu życia u dziecka zastosowano SIR w dawce 0,1 mg/kg m.c. dziennie. Endoskopie przeprowadzone w 1 i 5 miesiącu terapii SIR wykazały brak krwawienia z przewodu pokarmowego,

jednak jednocześnie nadal obecne były zmiany naczyniowe. Badanie w 14 miesiącu terapii wykazały dobrą tolerancję na leczenie, jednak stwierdzono wystąpienie 3 epizodów krwawienia z przewodu pokarmowego. W ciągu 14-miesięcznej terapii konieczna była tylko jedna transfuzja krwi. Przeprowadzona endoskopia wykazała stabilizację guzków naczyniowych na błonie śluzowej żołądka.

U drugiego pacjenta stwierdzono wieloogniskową limfoangioendoteliomatozę obejmującą skórę, błonę śluzową żołądka, wątrobę, śledzionę, nerki, mózg, kręgosłup i kości. Mimo leczenia propranololem, glikokortykosteroidami i okreotydem, a także przeprowadzeniu skleroterapii u dziecka utrzymywało się krwawienie z przewodu pokarmowego. W drugim miesiącu życia u dziecka zastosowano SIR w dawce 0,1 mg/kg m.c. dziennie. W czasie 13 miesięcy leczenia u pacjenta stwierdzono jeden epizod krwawienia z przewodu pokarmowego. Ustąpiły zmiany skórne, zaobserwowano częściowe ustąpienie zmian na kościach, a także zmniejszenie od 10% do 30% zmian naczyniowych w obrębie nerek, wątroby, śledziony i mózgu.

Kim 2015 – opis przypadku

Opis dotyczy noworodka ze skomplikowaną malformacją żylna-limfatyczną obejmującą obszar skroniowy i okołoooczodołowy z towarzyszącą koagulopatią. U dziecka przez 2 tygodnie stosowano leczenie sildenafilem, jednak został on odstawiony ze względu na niewystarczającą odpowiedź oraz działania niepożądane. W trakcie przeprowadzania skleroterapii zabieg przerwano ze względu na wystąpienie nadciśnienia płucnego i konieczność intubacji.

U noworodka zastosowano SIR w dawce 0,8 mg/m² p.c. dwa razy dziennie oraz prednizolon w dawce 2 mg/kg m.c. Wprowadzenie prednizolonu miało na celu działanie przeciwzapalne po zabiegu skleroterapii oraz potencjalny efekt uzupełniający dla SIR. Po miesiącu terapii obserwowano znaczne zmniejszenie malformacji. Po kolejnych dwóch miesiącach stosowania nie obserwowano nawrotu. Z kolei po 2 miesiącach od odstawienia leku u dziecka stwierdzono objawy nawrotu malformacji. Tym razem u dziecka zastosowano wyłącznie SIR, a poprawa objawów przebiegała wolniej niż w przypadku leczenia skojarzonego z prednizolem.

7.4.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Marques 2015 raportowano następujące zdarzenia niepożądane:

- Pieczenie w miejscu podania (n=14)
- Łagodny trądzik na twarzy (n=8)
- Łuszczenie skóry – obserwowane w 6 tygodniu (n=5)
- Przejściowe drętwienie górnej wargi (n=4)
- Niewielkie owrzodzenia (n=3)
- Opryszczka wargowa (n=1)
- Kontaktowe zapalenie skóry (n=1)

W przeglądzie opisów przypadków Hammill 2011 zdarzenia niepożądane obejmowały:

- Zapalenia błon śluzowych (n=3)
- Hipercholesterolemię (n=2)
- Podwyższenie poziomu AspAT i ALAT (n=2)
- Bóle głowy (n=1)
- Neutropenię (n=1)

U jednego z 5 pacjentów zrezygnowano z terapii sirolimusem ze względu na działania niepożądane.

W badaniu Adams 2016 raportowano zdarzenia niepożądane ciężkie i zagrażające życiu, związane z toksycznym działaniem terapii SIR na:

- Krew i szpik (n=16)
- Przewód pokarmowy (n=2)
- Równowagę metaboliczną (n=2)
- Układ limfatyczny (n=1)
- Płuca i górne drogi oddechowe (n=1)

U dwóch pacjentów konieczna była redukcja dawki (u jednego ze względu na skurcze krtani, a u drugiego na hipertiglicydemię). Dwóch pacjentów zostało wykluczonych z badania ze względu na objawy toksyczności SIR (jeden ze względu na umiarkowane mdłości, drugi – ciężkie obrzęki limfatyczne).

W czasie trwania badania nie wystąpił żaden przypadek zgonu spowodowanego terapią SIR.

7.4.2. Ograniczenia analizy klinicznej

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi fakt, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania „angiomatoza”. Analitycy zdecydowali się uwzględnić w analizie klinicznej badania odnoszące się do wskazania szerszego, tj. anomalia naczyniowe. Wskazanie to obejmuje również angiomatozę.

Ograniczeniem jest również to, że w jedynym odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym Marques 2015 stosowano SIR w postaci kremu, czyli w innej postaci farmaceutycznej, niż technologia oceniania, tj. SIR w postaci roztworu doustnego i tabletek. Obecnie nie jest zarejestrowany preparat SIR w postaci kremu, a z artykułu opisującego wyniki badania wynika, że był on wykonywany na zlecenie ośrodka prowadzącego badanie jedynie na potrzeby powyższego badania klinicznego.

Populacja w badaniu Marques 2015 była niewielka i obejmowała 23 osoby. Należy jednak zauważyć, że malformacje naczyniowe są schorzeniami rzadkimi, w związku z czym ilość dowodów naukowych dotyczących leczenia tego typu schorzeń jest niewielka. Podkreślał to również profesor Jan Styczyński, KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej w opinii przekazanej przez Ministerstwo Zdrowia.

Znaczne ograniczenie badania Marques 2015 stanowi brak danych na temat parametrów EBM, jak również wartości średnich i odchyłeń standardowych, które umożliwiłyby obliczenie parametrów EBM przez analityków Agencji. W ramach analizy *post hoc* przeprowadzono jedynie porównania dla PDL+SIR natomiast nie przeprowadzono porównań dla SIR z pozostałymi interwencjami, który jest interwencją ocenianą w niniejszym opracowaniu.

Należy także podkreślić, że w powyższym badaniu wyniki na obszarze, na którym stosowano skojarzenie SIR+PDL były lepsze niż na SIR, zarówno pod względem obrazu morfologicznego, chromatograficznego i spektrofotometrycznego, jak i procentu unaczynienia w obrazie histologicznym. Jednakże, niniejsze zlecenie nie precyzuje sposobu podawania sirolimusu, tj. czy będzie on stosowany samodzielnie, czy też w skojarzeniu z laserem. Terapia laserem pulsacyjno-barwnikowym jest dostępna w Polsce i refundowana w u osób poniżej 18 r.ż.

W odnalezionym badaniu jednoramiennym oraz w opisach przypadków, za wyjątkiem Kim 2015 gdzie stosowano skojarzenie SIR + prednizolon, stosowano SIR w monoterapii i w postaci doustnej, a więc zgodnej z postacią ocenianą. W opisywanym badaniu jednoramiennym i przypadkach sirolimus był skuteczny w leczeniu malformacji naczyniowych, jednak należy zwrócić uwagę, że badania jednoramienne i opisy przypadków są dowodami naukowymi o niższej jakości. Dodatkowo odnalezione badania obejmują stosowanie SIR w anomaliach naczyniowych niejednorodnych pod względem rozpoznania i wieku pacjentów (od 0 do 14 r.ż.). Niejednorodna była także długość trwania terapii SIR u poszczególnych pacjentów – do nawet 28 miesięcy. Zgodnie z informacją uzyskaną od prof. Jana Styczyńskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, brak jest danych jak długo powinna trwać terapia SIR, ale należy przewidywać, że będzie ona przewlekła i wieloletnia.

7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Rapamune:

Do działań niepożądanych sirolimusu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: 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, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH), zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, wirusowe lub bakteryjne, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, leukopenia, cukrzyca, tachykardia, wysypka, białkomocz, zaburzenia miesiączkowania, nieprawidłowe gojenie i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

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

Angiomatoza występuje głównie u niemowląt i dzieci, przy czym nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rapamune w tych grupach wiekowych. Brak jest również zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 9. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 26 kwietnia 2017

Substancja czynna	sirolimusum
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus
Zakres wskazań objętych refundacją	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	<ul style="list-style-type: none"> o stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; o stwardnienie guzowate; o limfangioleiomiomatoza; o nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych; o cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach; o zespół gumiatych zmian barwnikowych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 51), leki zawierające sirolimus są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli. Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu „angiomatoza”.

Tabela 10. Refundacja ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	5909990893645	937,18	984,04	1020,77	1018,3	ryczałt	3,20
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	5909990985210	461,47	484,54	509,15	509,15	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, nd – nie dotyczy

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Angiomatoza jest schorzeniem występującym głównie u niemowląt i dzieci, a dawkowanie sirolimusu określone jest w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Ze względu na brak informacji na temat przeciętnego wieku dzieci z rozpoznaniem angiomatoza, w obliczeniach przyjęto dawkowanie dla dorosłego człowieka. Należy jednak pamiętać, że takie założenie ma charakter bardzo konserwatywny i w rzeczywistości dawka podawana pacjentom będzie prawdopodobnie znacznie niższa. Jednocześnie nie ma danych, które pozwoliłyby określić długość stosowania leku Rapamune w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z przewidywaniami profesora Styczyńskiego terapia taka będzie przewlekła i wieloletnia.

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano następujące dane:

- Wielkość populacji: 10 osób (na podstawie opinii prof. Styczyńskiego, KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)

- Dawkowanie: 3 mg/m² powierzchni ciała 2 razy dziennie, tj. 10,8 mg dziennie, przy założeniu średniej powierzchni ciała człowieka dorosłego wynoszącej 1,8 m² (na podstawie opinii prof. Styczyńskiego oraz Gajewska 2015)
- Okres leczenia: 365 dni w roku
- Średni koszt za 1 mg substancji sirolimus (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2016 r.)

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Rapamune we wskazaniu angiomatoza roczne wydatki wyniosą ok. 665 tys. zł.

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

Produkt leczniczy	Koszt dla płatnika publicznego [zł]
Rapamune (sirolimus)	665 058

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

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 2016 r., poz. 1536), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 28 kwietnia 2017 r. znak PLA.4604.183.2017.2.DJ (data wpływu do AOTMiT 9.05.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- Rapamune, sirolimus, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but. + 30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645;
- Rapamune, sirolimus, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990985210,

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu angiomatoza.

Wyżej wymienione produkty nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniu. W 2014 roku Prezes Agencji rekomendował usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie sirolimusu w naczyniakach, które podobnie jak angiomatoza należą do grupy zaburzeń naczyniowych.

Problem zdrowotny

Angiomatoza jest rzadkim schorzeniem charakteryzującym się występowaniem zmian naczyniowych obejmujących rozrost naczyń krwionośnych wraz z tkanką tłuszczową. Angiomatoza należy do malformacji naczyniowych – heterogennej grupy zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zazwyczaj z dominującym jednym rodzajem naczyń: włosowatych, żylnych, tętnicznych i limfatycznych. Malformacje naczyniowe są zmianami wrodzonymi, których prawdopodobną przyczyną są zaburzenia różnicowania się sieci kapilarnej do żył, tętnic i naczyń limfatycznych podczas embriogenezy.

Malformacje naczyniowe to guzopodobne zmiany nienowotworowe, powstałe na skutek zaburzenia morfogenezy tkanki naczyniowej. Mogą wystąpić w każdym obszarze ciała, jednak najczęściej obejmują głowę i szyję, kończyny i tułów. Objawy kliniczne zaburzeń naczyniowych obejmują oszpeccenie, przewlekły ból, nawracające infekcje, koagulopatię, dysfunkcje organów, a nawet śmierć. W przebiegu choroby obserwuje się pogarszanie objawów, a także jakości życia pacjentów.

Malformacje naczyniowe występują u 1-5% dzieci i dorosłych. Brak jest danych o częstości występowania angiomatozy.

Alternatywne technologie medyczne

Leczenie farmakologiczne malformacji naczyniowych obejmuje propranolol, kortykosteroidy, interferon α -2a oraz tymolol w postaci żelu. Ponadto istnieją doniesienia na temat stosowania w leczeniu malformacji naczyniowych następujących substancji: atenololu, acebutololu, nadololu, bawacyzumabu, sirolimusu, takrolimusu, pimekrolimusu, talidomidu, tetracykliny, okreotydu, sildenafilu. Jeżeli jest to możliwe, oprócz leczenia farmakologicznego przeprowadza się zabieg chirurgiczny polegający na usunięciu malformacji.

Analiza skuteczności

Do analizy klinicznej zastosowania SIR w zaburzeniach naczyniowych zakwalifikowano jedno badanie RCT (Marques 2015), jednoramienne badanie (Adams 2016), 2 przeglądy opisów przypadków (Hammill 2011, Droitcourt 2015) i jeden opis przypadku (Kim 2015).

W badaniu Marques 2015 wykazano, że na obszarze malformacji, na którym stosowano SIR w postaci zewnętrznej wyniki były gorsze niż na obszarze terapii łączonej PDL+SIR (laser pulsacyjno-barwnikowy z sirolimusem stosowanym zewnętrznie) pod względem obrazu morfologicznego, chromatograficznego i spektrofotometrycznego oraz procentu unaczynienia w obrazie histologicznym. Wyniki uzyskane na obszarze, na którym stosowano SIR w monoterapii były zbliżone do wyników z obszaru, na którym stosowano placebo. Jednocześnie przedstawione w badaniu dane nie pozwalały na obliczenie parametrów EBM, a tym samym wielkości efektu.

W badaniu Adams 2016 u 32% pacjentów zaobserwowano pełną odpowiedź na leczenie, tj. normalizację parametrów oceny jakości życia po zakończeniu 6 cyklu leczenia, a u 39% po zakończeniu 12 cyklu. Częściowa poprawa jakości życia wystąpiła u 52% i u 50% pacjentów odpowiednio po zakończeniu 6 i 12 cyklu leczenia.

Nie zaobserwowano zmian w zakresie jakości życia u 16% i 9% pacjentów odpowiednio po zakończeniu 6 i 12 cyklu leczenia. U 1 pacjenta po zakończeniu 12 cyklu leczenia doszło do progresji choroby pod względem oceny jakości życia.

W zakresie złożonego punktu końcowego „odpowiedź na leczenie” obejmującego wielkość zmian chorobowych w obrazie radiologicznym, zaburzenie funkcjonowania narządów wewnętrznych oraz jakość życia u żadnego pacjenta nie zaobserwowano pełnej odpowiedzi na leczenie. Częściowa odpowiedź na leczenie (przynajmniej w zakresie jednego z powyższych wymiarów) wystąpiła u 83% i 85% pacjentów odpowiednio po 6 i 12 cyklu leczenia. U 12-15% pacjentów nastąpiła progresja choroby mimo zastosowanego leczenia sirolimusem.

W przedstawionych opisach przypadków SIR był skuteczny w leczeniu malformacji naczyniowych. Opisy przypadków są jednak dowodami o niższej jakości, ponadto odnalezione opisy obejmują stosowanie SIR w malformacjach naczyniowych niejednorodnych pod względem rozpoznania i wieku pacjentów oraz długości trwania terapii.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Marques 2015 raportowano działania niepożądane obejmujące: pieczenie w miejscu podania, łagodny trądzik na twarzy, łuszczenie skóry – obserwowana w 6 tygodniu, przejściowe drętwienie górnej wargi, niewielkie owrzodzenia, opryszczka wargowa, kontaktowe zapalenie.

W przeglądzie opisów przypadków Hammill 2011 działania niepożądane obejmowały: zapalenia błon śluzowych, hipercholesterolemię, podwyższenie poziomu AspAT i ALAT, bóle głowy i neutropenię. Ponadto z jednego z 5 pacjentów zrezygnowano z terapii sirolimusem ze względu na działania niepożądane.

W badaniu Adams 2016 raportowano zdarzenia niepożądane ciężkie i zagrażające życiu, związane z toksycznym działaniem terapii SIR na krew i szpik, przewód pokarmowy, równowagę metaboliczną, układ limfatyczny i płuca i górne drogi oddechowe.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla wskazania angiomatoza.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla sirolimusu we wskazaniu angiomatoza.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu angiomatoza.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Rapamune we wskazaniu angiomatoza roczne wydatki wyniosą ok. 665 tys. zł.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

10. Źródła

Badania pierwotne

- Adams 2016 Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*.2016;137(2):e20153257
- Droitcourt 2015 Catherine Droitcourt, Olivia Boccara, Sylvie Fraitag, Géraldine Favrais, Alain Dupuy, Annabel Maruani, Multifocal Lymphoendotheliomatosis With Thrombocytopenia, Clinical Features and Response to Sirolimus, *PEDIATRICS* Volume 136, number 2, August 2015
- Hammill 2011 Adrienne M. Hammill, MarySue Wentzel, Anita Gupta, Stephen Nelson, Anne Lucky, Ravi Elluru, Roshni Dasgupta, Richard G. Azizkhan, Denise M. Adams, Sirolimus for the Treatment of Complicated Vascular Anomalies in Children, *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1018–1024
- Kim 2015 David Kim, Latanya Benjamin, Ashley Wysong, David Hovsepian, Joyce Teng, Treatment of complex periorbital venolymphatic malformation in a neonate with a combination therapy of sirolimus and prednisolone, *Dermatologic Therapy*, Vol. 28, 2015, 218–221
- Marques 2014 Laura Marques, Jorge M. Nunez-Cordoba, Leyre Aguado, Maider Pretel, Pablo Boixeda, Eduardo Nagore, Eulalia Baselga, Pedro Redondo, Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: Phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial, *J Am Acad Dermatol* 2015;72:151-8

Pozostałe publikacje

- ChPL Rapamune Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Rapamune
- Blatt 2013 Blatt J, McLean TW, Castellino SM, Burkhart CN, A review of contemporary options for medical management of hemangiomas, other vascular tumors, and vascular malformations, *Pharmacol Ther.* 2013 Sep;139(3):327-33
- Coletti 2014 Colletti G, Valassina D, Bertossi D, Melchiorre F, Vercellio G, Brusati RJ: Contemporary management of vascular malformations. *Oral Maxillofac Surg* 72:510-528, 2014
- Cox 2014 Cox J, Bartlett E, Lee E: Vascular Malformations: A Review. *Semin Plast Surg* 2014;28:58–63
- Gajewska 2015 Gajewska M., Szulc J., Płaczek M., Podstawy receptury aptecznej – Materiały do ćwiczeń dla studentów farmacji, Wydanie I, Warszawa 2015, Fundacja Pro Pharmacia Futura
- Szczeklik 2016 Frołow M., Masłowski L. (red): Wrodzone malformacje naczyniowe; Interna Szczeklika 2016, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016
- Wyrzykowski 2009 Wyrzykowski D, Bukowski M, Jaśkiewicz J.: Guzy naczyniowe i wrodzone malformacje Naczyniowe. *Cancer Surgery* 2009; 1: 1-17

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	angiomatosis[Title/Abstract] OR angiomatosis[Text Word] OR angiomatosis[MeSH Terms]	7910
#2	(vascular malformation[Title/Abstract] OR vascular malformation[Text Word] OR vascular malformation[MeSH Terms])	41437
#3	((((angiomatosis[Title/Abstract] OR angiomatosis[Text Word] OR angiomatosis[MeSH Terms])) OR ((vascular malformation[Title/Abstract] OR vascular malformation[Text Word] OR vascular malformation[MeSH Terms])))	48544
#4	((Sirolimus[Title/Abstract] OR Sirolimus[MeSH Terms] OR Sirolimus[Text Word])	18188
#5	((rapamycin[Title/Abstract] OR rapamycin[Text Word] OR rapamycin[MeSH Terms])	30422
#6	((((Sirolimus[Title/Abstract] OR Sirolimus[MeSH Terms] OR Sirolimus[Text Word])) OR ((rapamycin[Title/Abstract] OR rapamycin[Text Word] OR rapamycin[MeSH Terms])))	32086
#7	(((((angiomatosis[Title/Abstract] OR angiomatosis[Text Word] OR angiomatosis[MeSH Terms])) OR ((vascular malformation[Title/Abstract] OR vascular malformation[Text Word] OR vascular malformation[MeSH Terms]))) AND (((Sirolimus[Title/Abstract] OR Sirolimus[MeSH Terms] OR Sirolimus[Text Word])) OR ((rapamycin[Title/Abstract] OR rapamycin[Text Word] OR rapamycin[MeSH Terms])))	50

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	angiomatosis.ab,kw,ti	4083
#2	vascular malformation.ab,kw,ti	7130
#3	1 or 2	11135
#4	rapamycin.ab,kw,ti	56376
#5	sirolimus.ab,kw,ti	24185
#6	4 or 5	77539
#7	3 and 6	47

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2017r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	angiomatosis ti,ab,kw	4
#2	vascular malformation	215
#3	Sirolimus	2522
#4	Rapamycin	1470
#5	#1 or #2	219
#6	#3 or #4	3204
#7	#5 and #6	2

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

