



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sirolimusum**  
**we wskazaniu:**  
zespół Klippel-Trenaunay

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

Raport nr: OT.4320.6.2019

Data ukończenia: 31 maja 2019 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CM</b>	Malformacje naczyń włosowatych (ang. capillary malformation)
<b>CsA</b>	Cyklosporyna
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>Dz. U.</b>	Dziennik ustaw
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>ESVS</b>	European Society for Vascular Surgery
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem)
<b>ISSVA</b>	International Society for the Study of Vascular Anomalies
<b>IS</b>	Istotny statystycznie
<b>IUP</b>	International Union of Phebology
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KTS</b>	Zespół Klippela- Trénaunay (ang. Klippel-Trénaunay syndrome)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LM</b>	Malformacje limfatyczne (ang. lymphatic malformation)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>RFA</b>	Ablacja energią fal o częstotliwości radiowej (ang. RadioFrequency Ablation)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>VM</b>	Malformacje żyłne (ang. venous malformation)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	12
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>17</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>22</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	22
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	22
7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
7.3.1. Ograniczenia analizy klinicznej.....	26
7.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>30</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	30
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	30
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>32</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>34</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>36</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	36
<b>12. Diagram metodologii włączenia badań dotyczących zespołu Klippela-Trénaunaya .....</b>	<b>40</b>

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) 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.

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2019-05-21  
PLR.4604.469.3.2019.KK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- sirolimusum

w zakresie wskazania: zespół Klippel-Trenaunay

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, 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:

- sirolimusum

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną sirolimus (sirolimusum), dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.39) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających sirolimus**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	Pfizer Europe MA EEIG
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	05909990893645	Pfizer Europe MA EEIG

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

- zespół Klippel-Trenaunay

## 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), pismem z dnia 17 maja 2019 r. znak PLR.4604.469.2019.KK (data wpływu do AOTMiT 17.05.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- sirolimusum

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zespół Klippel-Trenaunay.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Nazwa zgodnie ze zleceniem MZ. Z uwagi na fakt, iż w klasyfikacji ICD-10 oraz w polskiej literaturze naukowej (Szczeklik 2017, Fliciński 2016) nazwa jednostki chorobowej odmieniana jest w następujący sposób: zespół Klippela-Trénaunaya, w dalszej części raportu, nazwa ocenianego wskazania będzie odmieniana jw., tj. zespół Klippela-Trénaunay.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Zespół Klippela-Trénaunaya (KTS, ang. Klippel-Trénaunay syndrome) stanowi grupę malformacji naczyniowych obejmujących (tzw. triada objawów podstawowych):

- przerost kości i tkanek miękkich (zlokalizowany najczęściej w obrębie kończyny dolnej),
- rozległe żyłaki, zwykle jednej kończyny oraz malformacje naczyń chłonnych,
- znamiona naczyniowe (naczyniaki), zlokalizowane zazwyczaj na skórze kończyny, której dotyczy wada.

Odmianą KTS jest zespół Parkesa Webera, charakteryzujący się dodatkową obecnością licznych przetok tętniczo-żylnych.

KTS może występować w postaci:

- klasycznej,
- tzw. naprzemiennej, gdzie lokalizacja naczyniaków nie odpowiada metamerycznie przerostowi kończyny;
- porannej lub nietypowej, gdzie brak jest jednego ze składników triady.

#### Etiologia i patogeneza

Prawdopodobnie zarówno zespół Klippela-Trénaunaya, jak i zespół Parkesa Webera są wariantami tego samego zaburzenia uwarunkowanego genetycznie, różnią się jednak wielkością przetok tętniczo-żylnych. W przebiegu KTS występują mikroprzetoki i przetoki nieczynne. Prawdopodobnie do jednych z cech zespołu można zaliczyć brak lub niedorozwój żył głębokich. U części chorych stwierdza się nieprawidłowe pasma łącznotkankowe w okolicach pachwin, uciskające żyły głębokie, lub współistniejące zaburzenia rozwojowe naczyń chłonnych. Przyczyna przerostu kości długich jest niejasna.

Występowanie KTS uważane jest obecnie za powiązane z mutacją genu PIK3CA katalityczną podjednostką białka PIK3. Aktywacja podjednostki następuje w wyniku wiązania ligandu receptora kinazy tyrozynowej, co następnie prowadzi do aktywacji kinazy AKT i w efekcie zwiększenia proliferacji komórek przez działanie kinazy mTOR. Mutacja ta występuje u większości pacjentów z tym zespołem.

#### Epidemiologia

Według Flicini 2016 częstość występowania zespołu Klippela-Trénaunaya określa się na poziomie od 1:20 000-40 000 do 1:100 000-192 000 żywych urodzeń. Stosunek chorujących mężczyzn do kobiet wynosi 1,5:1 (Uchańska 2006). Portal Orphanet podaje, że chorobowość zespołu KTS wynosi < 1:1 000 000. Natomiast wg informacji zamieszczonych na portalu NIH U.S. National Library of Medicine KTS dotyka co najmniej 1:100 000 osób.

#### Rozpoznanie

Postawienie diagnozy u chorych z zespołem Klippela-Trénaunaya wymaga złożonej diagnostyki z wykorzystaniem ultrasonografii dopplerowskiej, wenografii, arteriografii, spiralnej TK i angio-MR. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem przeciążenia objętościowego serca oraz z licznymi przetokami, należy rozważyć wykonanie badania echokardiograficznego.

Diagnostyka pacjentów, u których występuje triada objawów KTS nie stwarza większych problemów. W trakcie stawiania diagnozy należy jednak wziąć pod uwagę inne zespoły związane z malformacjami naczyniowymi tj. zespół Parkesa Webera, zespół CLOVES, zespół Proteusza, makrocefalia połączona z malformacjami kapilarnymi, choroba rozsianych malformacji kapilarnych z przerostem oraz zespół Servelle'a-Martorella. Szczególnie pomocna w takich przypadkach jest diagnostyka różnicowa. Objawami, które różnicują poszczególne zespoły to m.in. kolor malformacji naczyń włosowatych, występowanie malformacji żylnych, limfatycznych, tętniczo-żylnych czy występowanie przerostu.

Wg klasyfikacji ISSVA 2018 (International Society for the Study of Vascular Anomalies) w przebiegu KTS występują malformacje włósniczkowe, malformacje żyłne i przerost kończyny, mogą również pojawić się malformacje limfatyczne.



## Leczenie

Leczenie pacjentów z zespołem Klippela-Trénaunaya wymaga opieki wielu specjalistów tj. dermatologów, chirurgów naczyniowych, ortopedów, hematologów i rehabilitantów. U części pacjentów w celu powstrzymania żyłaków wydaje się być skuteczne uwolnienie żył głębokich w okolicy pachwin. W przypadku chorych, u których występuje nierównomierny rozwój kości długich, kończyny wyrównuje się za pomocą wkładek korekcyjnych. Według Szczeklik 2017 próby operacyjnej korekty zespołu wad naczyniowych przez miejscowe usuwanie malformacji są niecelowe i nie przynoszą korzyści chorym.

## Rokowanie

Według Fliciński 2016 rokowanie w zespole KTS zależy od rozległości zmian i obecności powikłań. Pacjenci z KTS obarczeni są licznymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, które mogą występować u 39% chorych. Ponadto w KTS istnieje ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

Źródła: Fliciński 2016, Szczeklik 20017, Uchańska 2006, Orphanet, NIH, ISSVA 2018

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Ze względu na fakt, że klasyfikacja ICD-10 nie wyszczególnia KTS w postaci osobnego kodu, ponadto odnosi się jedynie do zespołu Klippela-Trénaunaya-Webera, który wg obecnej klasyfikacji malformacji naczyniowych nie jest jednoznaczny z KTS, w niniejszym opracowaniu nie analizowano danych NFZ w tym zakresie. Epidemiologiczne wskaźniki rozpowszechnienia choroby opisano w poprzednim rozdziale.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną sirolimus. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest 1 lek zawierający sirolimus – Rapamune (dwie z czterech zarejestrowanych w Polsce prezentacji). Lek ten dostępny jest w ramach refundacji aptecznej i wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych:

- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- stwardnienie guzowate;
- limfangioleiomiomatoza;
- nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych;
- cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach;
- zespół gumiatych zmian barwnikowych;
- angiomatoza.

Aktualnie lek ten nie jest finansowany w ramach ocenianego wskazania off-label.

Tabela 2. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego sirolimusum (Rapamune)

Nazwa handlowa	Rapamune
Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tabl. draż., 1 mg x 30 szt.;</li> <li>• roztwór doustny, 1 mg/ml x 60 ml (but.+30 strzyk.)</li> </ul>
Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	L04AA10; Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	sirolimusum
Droga podania	podanie doustne
Dawkowanie	<p><u>Profilaktyka odrzucania przeszczepu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leczenie początkowe (2 do 3 miesięcy po transplantacji)</i></li> </ul> <p>Produkt Rapamune podaje się najwcześniej jak to możliwe po przeszczepieniu, w pojedynczej dawce nasycającej 6 mg, a następnie podaje się dawkę 2 mg raz na dobę do czasu uzyskania wyników stężeń terapeutycznych produktu leczniczego. Dawkę produktu Rapamune należy dobrać indywidualnie tak, aby minimalne stężenia sirolimusu we krwi pełnej, oznaczone przed podaniem następnej dawki, mieściły się w zakresie od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Leczenie produktem Rapamune należy optymalizować, zmniejszając stopniowo dawki steroidów i cyklosporyny w m kroemulsji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leczenie podtrzymujące</i></li> </ul> <p>Należy stopniowo, w ciągu 4 do 8 tygodni, odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę produktu Rapamune tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Rapamune należy podawać z kortykosteroidami.</p> <p>Jeżeli konieczne jest dalsze modyfikowanie dawek podczas leczenia podtrzymującego (po odstawieniu cyklosporyny), u większości pacjentów dostosowanie dawki może być oparte na prostej proporcji: nowa dawka produktu Rapamune = obecna dawka × (docelowe stężenie / obecne stężenie). Jeżeli konieczne jest uzyskanie znacznego zwiększenia wartości minimalnego stężenia sirolimusu, oprócz nowej dawki podtrzymującej należy rozważyć zastosowanie dawki nasycającej: dawka nasycająca produktu Rapamune = 3 × (nowa dawka podtrzymująca – obecna dawka podtrzymująca). Maksymalna dawka dobową produktu Rapamune nie powinna przekraczać 40 mg. Jeżeli w wyniku dodania dawki nasycającej planowana dawka dobową przekroczy 40 mg, to dawkę nasycającą należy podać w ciągu 2 dni. Stężenia minimalne sirolimusu należy monitorować przez co najmniej 3 do 4 dni po podaniu dawki (dawek) nasycającej.</p> <p>Wszystkie stężenia sirolimusu podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego zostały zmierzone metodą chromatograficzną lub były przeliczone na wartości równoważne dla tej metody. Dostosowanie do zalecanego zakresu stężeń należy przeprowadzić z wykorzystaniem metody, którą zastosowano do oznaczenia minimalnych stężeń sirolimusu.</p> <p><u>Pacjenci ze sporadyczną limfangioleiomiomatozą (S-LAM)</u></p>

Nazwa handlowa	Rapamune
	<p>U pacjentów z S-LAM dawka początkowa produktu Rapamune powinna wynosić 2 mg/dobę. Po upływie od 10 do 20 dni należy oznaczyć minimalne stężenie sirolimusu w pełnej krwi i, zależnie od wyniku, dostosować dawkę w taki sposób, aby stężenie to utrzymywało się między 5 a 15 ng/ml.</p> <p>U większości pacjentów dawkę można modyfikować w oparciu o następujący wzór: nowa dawka produktu Rapamune = obecna dawka × (docelowe stężenie/obecne stężenie). Po każdorazowym dostosowaniu dawki podtrzymującej produktu Rapamune nową dawkę podtrzymującą pacjenci powinni przyjmować przez co najmniej 7 do 14 dni, zanim zostanie ona po raz kolejny zmodyfikowana na podstawie oznaczenia stężenia. Po osiągnięciu stabilnej dawki stężenie leku należy oznaczać w odstępach co najmniej 3 miesięcy.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci i młodzież</li> </ul> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rapamune u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osoby w podeszłym wieku</li> </ul> <p>Liczba pacjentów w wieku powyżej 65 lat włączonych do badań klinicznych produktu Rapamune w postaci roztworu doustnego jest niewystarczająca do stwierdzenia, czy odpowiedź w tej grupie wiekowej będzie różniła się od odpowiedzi obserwowanej u pacjentów młodszych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia czynności nerek</li> </ul> <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia czynności wątroby</li> </ul> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens sirolimusu może być zmniejszony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej produktu Rapamune o około połowę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie minimalnych stężeń sirolimusu we krwi pełnej. Nie ma konieczności modyfikowania dawki nasycającej produktu Rapamune. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, po modyfikacji dawki lub po podaniu dawki nasycającej, należy monitorować stężenie sirolimusu co 5-7 dni do momentu, aż w 3 kolejnych oznaczeniach przed podaniem następnej dawki uzyska się stabilne stężenie sirolimusu, ponieważ w związku z wydłużonym okresem półtrwania stan stacjonarny osiągnąć jest z opóźnieniem.</p>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka 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;</li> <li>• Leczenie sporadycznej limfangioleiomiomatozy.</li> </ul>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpku.</li> </ul> <p>Wskazania pozarejestrycyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;</li> <li>• stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych;</li> <li>• cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach;</li> <li>• zespół gumiatycznych zmian barwnikowych;</li> <li>• angiomatoza.</li> </ul>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Sirolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Z danych doświadczalnych wynika, że sirolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Pfizer Europe MA EEIG
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 2001</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2011</p>

Źródło: ChPL Rapamune

### Komentarz Agencji

Zgodnie z wykazem leków dopuszczonych do obrotu (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018, poz. 23), w Polsce dostępny jest jeden lek zawierający sirolimus – Rapamune posiadający 4 prezentacje:

- roztwór doustny 1 mg/ml,
- tabletki drażowane o mocy 0,5 mg, 1 mg i 2 mg.

Źródło: <http://dziennikmz.gov.pl/#/legalact/2018/23/>

Wskazania rejestracyjne leku Rapamune w Stanach Zjednoczonych obejmują:

- profilaktyka odrzucenia narządu u pacjentów w wieku  $\geq 13$  lat otrzymujących przeszczepy nerki:
  - pacjenci z niskim do umiarkowanego ryzykiem immunologicznym: początkowo stosować z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami. Odstawienie CsA zaleca się 2-4 miesiące po przeszczepie;
  - pacjenci z wysokim ryzykiem immunologicznym: stosować w połączeniu z CsA i kortykosteroidami przez pierwsze 12 miesięcy po transplantacji. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności odstawienia CsA u pacjentów wysokiego ryzyka.
- leczenie pacjentów z naczyńniakowatością limfatyczną (limfangioleiomiomatoza).

Źródło: Rapamune\_FDA\_2019

Należy zauważyć, że obecnie lek Rapamune jest refundowany off-label m.in. we wskazaniach: zespół gumniastych zmian barwnikowych i angiomatoza, w przebiegu których podobnie jak w KTS również występują malformacje naczyńniowe.

Źródło: Szczeklik 2017

Ponadto na uwagę zasługuje fakt, że lek Rapamune jest refundowany we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, które jak wskazano w Obwieszczeniu MZ jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Jednak wszystkie prezentacje leku Rapamune zarejestrowane są jedynie w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki.

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Rapamune zawierający sirolimus wielokrotnie był przedmiotem oceny Agencji. Wszystkie wydane do dnia dzisiejszego Opinie Rady Przejrzystości dla leku sirolimus dotyczyły objęcia refundacją leku w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. Opinię Rady Przejrzystości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Na uwagę zasługuje Opinia RP z 2017 roku dotycząca wskazania angiomatoza. Angiomatoza jest to stan z wieloma zmianami podobnymi do nowotworu spowodowanymi wrodzonymi lub rozwojowymi wadami naczyń krwionośnych, lub reaktywnymi proliferacjami naczyńniowymi, takimi jak angiomatosis bacillaris (ang. bacillary angiomatosis) – typ angiomatozy związany z bakteriami z rodzaju *Bartonella*. Angiomatoza jest uważana za nienowotworową. Angiomatoza może występować m.in.: w przebiegu zespołu Klippel-Trénaunaya. Opinią nr 132/2017 z dnia 22 maja 2017 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniu angiomatoza.

Należy również zwrócić uwagę na opinie RP nr 161/2015 oraz nr 205/2017 dotyczące zasadności refundacji substancji sirolimus w zespole gumniastych zmian barwnikowych, w przebiegu którego występują malformacje żyłne w przewodzie pokarmowym. W obu przypadkach finansowanie sirolimusu w ww. wskazaniu zostało uznane za niezasadne.

Ponadto do zmian naczyńniowych należą także limfangioleiomiomatoza oraz naczyńniaki krwionośne i chłonne, w przypadku których stanowiska Agencji odnośnie finansowania sirolimusu również były negatywne.

Źródło: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?name=Angiomasitosis> [dostęp: 23.05.2019], <http://www.jiaomr.in/article.asp?issn=0972-1363;year=2006;volume=18;issue=4;page=224;epage=227;aulast=Kodhandarama;type=0> [dostęp: 23.05.2019], Szczeklik 2017, Raport nr OT.434.16.2017

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości (RP)/rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia RP nr 123/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	Acidum mycophenolicum, azathioprinum, everolimusum, sirolimusum, tacrolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości <b>podtrzymuje opinię</b> z 2 grudnia 2013r. dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne (...) sirolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. <u>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</u> . <b>Uzasadnienie:</b> Dowody naukowe, zalecenia towarzystw naukowych, w tym Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, wskazują na zasadność podtrzymania opinii Rady z dnia 2 grudnia 2013 r. dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających ww. substancje, które są powszechnie stosowane w zapobieganiu odrzucania przeszczepionych narządów.

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości (RP)/rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia RP nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.	Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> niżej wymienionych produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stwardnienie guzowate.</u></li> <li>• <u>limfangioleiomiomatoza.</u></li> <li>• <u>nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych.</u></li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> Stwardnienie guzowate jest rzadką chorobą, dziedziczną w sposób autosomalny i dominujący, w której dochodzi do rozwoju łagodnych nowotworów skóry, mózgu i nerek. W nerkach (najczęściej obustronnie) rozwija się limfangioleiomiomatoza - guz złożony z naczyń krwionośnych, tkanki tłuszczowej i mięśniówki gładkiej (...). W przebiegu stwardnienia guzowatego może rozwijać się nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (perivascular epithelioid cells – PEC), zwany PEComa (...). 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 (...).</p>
Rekomendacja Prezesa nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.	Sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 i D18.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b>, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0; D18.1.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczynek 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>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne usunięcie świadczenia</b> obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 i D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczynek 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>
Opinia RP nr 318/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.	Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> (...) leków zawierających substancję czynną sirolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. <u>cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - odporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.</u></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Zasadne jest finansowanie sirolimusu pacjentów z ALPS szczególnie w celu leczenia cytopenii. Sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków w konsekwencji prowadząc do zahamowania aktywacji limfocytów prowadząc do immunosupresji. Dowody kliniczne potwierdzają skuteczność sirolimusu w ww. wskazaniu w przypadkach opornych na inne leczenie.</p>
Opinia RP nr 367/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r.	Rapamune (sirolimusum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne objęcie refundacją</b> leku Rapamune (sirolimusum), (...) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. <u>we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C80 Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia – w katalogu leków stosowanych w chemioterapii.</u></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W odnalezionych rekomendacjach klinicznych nie odniesiono się do stosowania sirolimusu u pacjentów z nowotworem złośliwym o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Brak jest również dowodów naukowych wskazujących na skuteczność Rapamune (sirolimusum) we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej stosowanie sirolimusu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego bez określenia umiejscowienia (kod ICD-10: C80) nie ma uzasadnienia.</p>
Opinia RP nr 161/2015 z dnia 30 lipca 2015 r.	Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne objęcie refundacją</b> leku Rapamune zawierającego substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: <u>zespół gumiatych zmian barwnikowych.</u></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych są bardzo skąpe i ograniczają się</p>

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości (RP)/rekomendacja Prezesa Agencji
		do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu: nie odnaleziono wytycznych opisujących leczenie ocenianego wskazania. (...), nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych odnoszących się do omawianego zespołu (...).
Opinia RP nr 142/2016 z dnia 16 maja 2016 roku	Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stwardnienie guzowate;</u></li> <li>• <u>limfangioleiomiomatoza;</u></li> <li>• <u>nowotwór z epителиoidnych komórek przynacziynowych.</u></li> </ul> <b>Uzasadnienie:</b> W opinii nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających między innymi (...) sirolimus w zakresie następujących wskazań: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek oraz ekspertów klinicznych. W zaktualizowanych analizach klinicznych nie ujawniono istotnych nowych danych dotyczących zmiany profilu bezpieczeństwa stosowania wyżej wymienionych substancji. Tym samym brak jest dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na zmianę wcześniejszej opinii Rady, która podtrzymuje swoje stanowisko.
Opinia RP nr 340/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku	Sirolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: <u>cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego -oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.</u> <b>Uzasadnienie:</b> Podobnie jak w rekomendacji Rady 318/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. Rada uznaje za zasadne finansowanie sirolimusu u pacjentów z ALPS szczególnie w celu leczenia cytopenii. Sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków w konsekwencji prowadząc do zahamowania aktywacji limfocytów prowadząc do immunosupresji. Dowody kliniczne potwierdzają skuteczność sirolimusu w wskazaniu w przypadkach opornych na inne leczenie.
Opinia RP nr 132/2017 z dnia 22 maja 2017 roku	Sirolimusum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. angiomatoza	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: <u>angiomatoza.</u> <b>Uzasadnienie:</b> Angiomatoza jest rzadkim schorzeniem należącym do malformacji naczyń, heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zwykle z dominującym jednym ich rodzajem. Są to zmiany wrodzone nie podlegające samoistnej inwolucji i nie mające charakteru proliferacyjnego. Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu angiomatozy są bardzo skąpe i niskiej jakości. (...) Malformacje naczyń są schorzeniami rzadkimi, w związku z tym liczba dowodów naukowych dotyczących leczenia tego typu schorzeń jest niewielka. (...) Sirolimus może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się nieskuteczne lub niemożliwe.
Opinia RP nr 205/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku	Sirolimusum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: zespół gumiatych zmian barwnikowych	Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne objęcie refundacją</b> leków zawierających substancję czynną sirolimusum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: <u>zespół gumiatych zmian barwnikowych.</u> <b>Uzasadnienie:</b> Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość (opisy przypadków) i mała liczba dowodów naukowych, przy jednoczesnym braku badań klinicznych. (...) Lek ma wiele działań niepożądanych, m.in. obniża odporność i może predysponować do infekcji wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych, powoduje hiperlipidemię i utrudnia gojenie ran. (...) W związku z powyższym, Rada postanowiła podtrzymać negatywną opinię z 2015 roku.

RP – Rada Przejrzystości, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami postępowanie w przypadku chorych z KTS jest zindywidualizowane. Zależy od stanu pacjenta i możliwości zastosowania poszczególnych interwencji. Zgodnie z danymi literaturowymi sirolimus jest stosowany u chorych, u których przeprowadzono już interwencje chirurgiczne i skleroterapię lub stwierdza się przeciwwskazania do tego typu terapii. W związku z tym w opinii analityków Agencji nie można ich uznać za terapie alternatywne dla sirolimusu.

Wg doniesień literaturowych istnieją przypadki zastosowania propranololu u chorych z KTS (Wu 2016, Pfohler 2015). Propranolol nie jest zarejestrowany, ani refundowany w tym wskazaniu. Natomiast zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem propranolol jest refundowany off-label w innych zaburzeniach naczyniowych: naczyniakach wczesniemowlęcych u dzieci do 18 r.ż., naczyniakach płaskich i jamistych. Należy jednak podkreślić, że odnalezione wytyczne nie wskazują na możliwość zastosowania propranololu w KTS.

W przypadku innych inhibitorów mTOR dostępnych w Polsce – ewerolimusu i temsirolimusu – żaden nie jest zarejestrowany i refundowany w ocenianym wskazaniu. Nie odnaleziono również doniesień nt. ich zastosowania w KTS.

W związku z powyższym za komparator należy przyjąć brak aktywnego leczenia.

## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.



## 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](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- 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](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.05.2019 r. Odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej: amerykańskie Grupy roboczej ds. zespołu Klippela-Trénaunaya z 2016 roku (KTS Working Group 2016), europejskie European Society for Vascular Surgery z 2015 roku (ESVS) oraz międzynarodowe International Union of Phebology (IUP). Tylko w jednym spośród trzech odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej autorzy odnoszą się do leczenia z zastosowaniem substancji czynnej sirolimus (KTS Working Group 2016). Autorzy rekomendują zastosowanie sirolimusu w leczeniu rozległych malformacji limfatycznych, w leczeniu nawracających infekcji czy krwawienia z układu pokarmowego, które towarzyszą zespołowi Klippela-Trénaunaya.

W leczeniu malformacji w zespole Klippela- Trénaunaya stosuje się również heparynę o małej masie cząsteczkowej. Heparyna zalecana jest w leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z KTS oraz z trombofilią (IUP 2013). Wśród metod niefarmakologicznego leczenia malformacji wytyczne wskazują skleroterapię, leczenie operacyjne, obejmujące chirurgiczne usunięcie zmian oraz leczenie laserowe (KTS Working Group 2016, ESVS 2016, IUP 2013).

Zespół Klippela-Trénaunaya wymaga multidyscyplinarnego podejścia, a terapia ukierunkowana jest na leczenie objawowe. Zmiany naczyniowe występujące u pacjentów z KTS mają charakter swoisty i niemożliwe jest wskazanie jednolitej ścieżki terapeutycznej dla tych pacjentów. Ponadto przed rozpoczęciem terapii chorych należy ocenić ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej czy krwawienia, dlatego ze względu na powyższe, leczenie pacjentów z KTS wymaga indywidualnego podejścia do chorego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>KTS Working Group 2016 (amerykańskie)</b> <i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</i>	<b>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołem Klippela-Trénaunaya (KTS, ang. Klippel-Trénaunay syndrome)</b> <u>Poziom dowodów 4-5</u> <b>Malformacje limfatyczne (LM, ang. lymphatic malformation):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Makrotorbielowate LM – skleroterapia;</li> <li>• Duże i złożone malformacje naczyniowe związane z przerostem – usunięcie chirurgiczne +/- skleroterapia;</li> <li>• Pęcherze – laser CO<sub>2</sub> lub skleroterapia (w tym z zastosowaniem bleomycyny);</li> <li>• Rozległe i odporne na leczenie LM – należy rozważyć <b>sirolimus</b>;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Infekcje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zlokalizowane – antybiotyki;</li> <li>• Sepsa – antybiotyki IV generacji i środki wspomagające;</li> <li>• Nawracające infekcje: profilaktycznie przedłużone stosowanie antybiotyków (min. 21 dni), <b>sirolimus</b>;</li> </ul> <p><u>Malformacje żyłne (VM, ang. venous malformation, Phlebectasia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena hematologiczna przed zabiegiem;</li> <li>• Odzież uciskowa;</li> <li>• Embolizacja, laser i skleroterapia;</li> <li>• Profilaktyczna antykoagulacja operacyjna;</li> <li>• filtr IVC (inferior vena cava) – filtr do żyły głównej dolnej;</li> </ul> <p><u>Malformacje naczyń włosowatych (CM, capillary malformation)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impulsowy laser barwnikowy;</li> <li>• Resekcja;</li> </ul> <p><u>Masywny przerost</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usunięcie deformacji (ang. debulking);</li> <li>• Amputacja;</li> </ul> <p><u>Krwiomocz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cystoskopia i koagulacja laserowa;</li> </ul> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolonoskopia;</li> <li>• Skleroterapia;</li> <li>• Częściowa kolektomia/ mukozektomia odbytu i odbytnicy/ zespolenie jelitowo-odbytnicze;</li> <li>• <b>Sirolimus</b>;</li> </ul> <p><u>Poszerzenie żyły krezkowej i wrotnej (ang. Ectatic portomesenteric veins):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgiczne podwiązanie;</li> </ul> <p><u>Rozbieżność w obwodzie i długości kończyn</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Znaczna rozbieżność w długości nóg: epifizjodeza i obserwacja ortopedyczna;</li> </ul> <p><u>Deformacja stóp</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie operacyjne: częściowa lub promieniowa resekcja, amputacja wyraźnie przerośniętych i zdeformowanych palców;</li> <li>• Usunięcie deformacji (ang. debulking);</li> </ul> <p><u>Zanik mięśni i osłabienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fizykoterapia;</li> </ul> <p><u>Problemy psychologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interwencja psychiatryczna, psychologiczna, społeczna, wsparcie grupowe;</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń i poziom rekomendacji:</u></p> <p><i>Nie przeprowadzono standardowej oceny siły zaleceń i poziomu rekomendacji. Niemniej poziom dowodów ogółem wynosił 4 i 5 wg Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, co odnosi się odpowiednio do „serii przypadków” i „opinii eksperta pozbawionej oceny krytycznej”.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>
<p><b>ESVS 2015</b> <b>(europejskie)</b></p> <p><i>(Członkowie Zespołu Autorów Wytycznych udostępniili oświadczenia dotyczące wszelkich związków, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktu interesów.)</i></p>	<p><b>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczą leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą żył kończyn dolnych. Wytyczne nie odnoszą się do leczenia z zastosowaniem substancji czynnej sirolimus.</b></p> <p><u>Poziom poniższych zaleceń: IC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli to możliwe, objawy podmiotowe i przedmiotowe przewlekłej choroby żyłnej wtórne do wrodzonych malformacji żylnych powinny być leczone zachowawczo.</li> <li>• Decyzje o leczeniu zabiegowym w ciężkich przypadkach wrodzonych malformacji żylnych, zespołu Klippela-Trénaunay’a i zespołu Parkesa-Webera powinny być podejmowane w ośrodkach specjalistycznych w oparciu multidyscyplinarne podejście do leczenia każdego przypadku.</li> </ul> <p><u>Ponadto autorzy wytycznych wskazują poniższe zalecenia (nie wskazano poziomu rekomendacji):</u></p> <p>Zespół Klippela-Trénaunaya (KTS, ang. Klippel-Trénaunay syndrome) wymaga multidyscyplinarnego podejścia do leczenia tj. opieki pediatrycznej, internistycznej, chirurgii plastycznej, ortopedycznej, chirurgii naczyniowej, radiologa interwencyjnego, kardiologicznej i fizjoterapeutycznej. <u>Nie jest dostępna żadna opcja terapeutyczna umożliwiająca wyleczenie, a stosowana terapia ukierunkowana jest na leczenie objawowe, wtórną prewencję nadciśnienia żylnego oraz zachowanie integralności funkcjonalnej kończyn dolnych.</u> Stan pacjentów często pozostaje dobry bez konieczności interwencji, istnieją jednak pewne</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>bezwzględne wskazania do rozpoczęcia leczenia, w tym: krwawienia, infekcje, ostra żylna choroba zatorowo-zakrzepowa oraz oporne na leczenie owrzodzenie.</p> <p><u>Leczenie zachowawcze</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie przerostu kończyn objętych obrzękiem limfatycznym i przewlekłą niewydolnością żylną (C3-C6): elewacja kończyn, leczenie uciskowe (pończochy lub bandaże uciskowe), fizjoterapia udrażniająca w formie masażu;</li> <li>• Dbanie o skórę u pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia skórnych manifestacji przewlekłej choroby żył, w tym owrzodzenia;</li> <li>• U pacjentów z nawracającymi epizodami zakrzepicy żył powierzchownych lub głębokich ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej można rozważyć stosowanie leczenia antykoagulacyjnego;</li> <li>• W leczeniu znamiona naczyniowego płaskiego (ang. naevus flammeus) stosowany jest laser przezskórny (TCL) w celu rozjaśnienia lub w miarę możliwości usunięcia nieprawidłowości skórnych.</li> </ul> <p><u>Leczenie operacyjne</u></p> <p>Interwencja chirurgiczna ograniczona jest do grupy pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia zachowawczego. Istotna jest pełna ocena układów żył powierzchownych i głębokich za pomocą badania USG dupleks Doppler w celu określenia rozległości malformacji oraz drożności układu żył głębokich przed przeprowadzeniem jakichkolwiek procedur chirurgicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieprawidłowości dotyczące żył powierzchownych, jak również widoczne żyłaki mogą być usunięte w przypadkach, gdy układ żył głębokich jest wydolny i funkcjonalny. Jeżeli nie ma takiej możliwości, to przede wszystkim stosowana jest terapia uciskowa, która w większości przypadków skutecznie redukuje obrzęk i objawy kliniczne choroby żył;</li> <li>• Niewydolność głównych pni powierzchownych może być leczona chirurgicznie, ale również z wykorzystaniem wewnątrzżylną ablacji termicznej (ablacja laserowa lub ablacja energią fal o częstotliwości radiowej) lub skleroterapię piankową;</li> <li>• Do leczenia powierzchownych żyłaków bocznych (dopływów żylnych) stosuje się skleroterapię piankową pod kontrolą USG z wykorzystaniem siarczanu sodowego tetracydu oraz polidokanolu – efektem jest zmniejszenie nasilenia bólu oraz rozmiaru żyłaków;</li> <li>• W leczeniu niewydolności żył stosuje się ablację energią fal o częstotliwości radiowej (RFA, ang. RadioFrequency Ablation), a w leczeniu patologii żył powierzchownych w wybranych przypadkach można stosować RFA oraz skleroterapię pod kontrolą USG;</li> <li>• Otwarte operacje chirurgiczne nie ograniczają się jedynie do podwiązania i strippingu; mogą obejmować również rekonstrukcję żył głębokich czy też uwolnienie usidlonej żyły podkolanowej w sytuacjach, w których nieprawidłowości w okresie zarodkowym spowodowały u pacjenta poważne zaburzenia w układzie żył głębokich. Współczynnik nawrotów przy leczeniu malformacji żylnych sięga 15%;</li> <li>• Hipertrofia kończyny może być leczona za pomocą epifizjodezy u rosnących dzieci, w przypadkach, gdy szacowana różnica może przekroczyć 2 cm. Amputację można zastosować również wtedy, gdy rozmiar kończyny wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjenta.</li> </ul> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p><i>Poziom A – Dane pochodzące z licznych badań klinicznych z randomizacją lub ich metaanaliz.</i></p> <p><i>Poziom B – Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużego badania nierandomizowanego.</i></p> <p><i>Poziom C - Konsensus opinii ekspertów i/lub małe próby kliniczne, badania retrospektywne, wyniki rejestrów.</i></p> <p><u>Klasa rekomendacji</u></p> <p><i>Klasa I – Silne dowody i/lub ogólna zgodność opinii ekspertów, że dana procedura lub zabieg jest korzystna, użyteczna, efektywna.</i></p> <p><i>Klasa II – Dostępność sprzecznych dowodów naukowych i/lub obecność zróżnicowanych opinii na temat użyteczności/efektywności danej procedury lub zabiegu.</i></p> <p><i>Klasa IIa – Użyteczność/skuteczność potwierdzają przeważające dowody naukowe/opinie.</i></p> <p><i>Klasa IIb – Użyteczność/skuteczność jest w słabszym stopniu potwierdzona przez dowody naukowe/opinie.</i></p> <p><i>Klasa III – Dostępne dowody lub ogólna zgodność opinii ekspertów, że dana procedura lub zabieg nie jest użyteczna/efektywna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie otrzymano wsparcia finansowanego ani od ESVS ani od żadnej organizacji z branży farmaceutycznej</p>
<p>IUP 2013 (międzynarodowe) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia malformacji żył. Wytyczne nie odnoszą się do leczenia z zastosowaniem substancji sirolimus</b></p> <p>Przed rozpoczęciem terapii malformacji żylnych zaleca się ocenę embriologicznego podtypu malformacji (ang. truncular – malformacje, których rozwój zatrzymał się na dalszym stadium embriogenezy, nie wykazują oznak dalszej możliwości wzrostu oraz ang. extratruncular – malformacje wywodzące się z wczesnych etapów embriogenezy). Należy ocenić ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej, krwawienia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i uszkodzenia struktur sąsiadujących (nerwów, skóry, kości, itp.) oraz prawdopodobieństwo poprawy i wzrostu jakości życia po potencjalnej terapii. Należy zbadać obecność innych malformacji naczyniowych. Obowiązkowa jest ostrożna ocena rozmiaru i ciężkości malformacji żylnych oraz ocena spływu w układzie żył głębokich. [siła rekomendacji: 1; jakość dowodów: B]</p> <p><u>Terapia przeciwzakrzepowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z rozległymi malformacjami żył, zlokalizowanym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, KTS oraz chorych z trombofilią, rekomendowane jest zastosowanie leków przeciwzakrzepowych z profilaktyczną dawką heparyny o małej masie cząsteczkowej przed inwazyjnymi lub minimalnie inwazyjnymi interwencjami. [siła rekomendacji: 1, jakość dowodów: C];</li> <li>• Pacjentom z malformacjami żył i trombofilią oraz u pacjentów z KTS i wcześniejszą chorobą zakrzepowo-zatorową (chyba, że istnieje przeciwwskazanie do antykoagulantów) zalecane jest pełne leczenie przeciwzakrzepowe z dostosowaną do masy ciała dawką heparyny o małej masie cząsteczkowej. [siła rekomendacji: 1, jakość dowodów: C];</li> </ul> <p>W leczeniu malformacji żylnych, w tym żył brzożnych rekomenduje się skleroterapię, laseroterapię, ablację laserową lub z zastosowaniem prądu o częstotliwości radiowej lub usunięcie chirurgiczne, w zależności od dostępu do ww. technik, pod warunkiem, że badania potwierdzą możliwość takiego leczenia pod względem anatomicznym i odpowiedni rezydujący spływ żylny. [siła rekomendacji: 1, jakość dowodów: C]</p> <p><u>Leczenie nieoperacyjne</u></p> <p>Skleroterapia piankowa pod kontrolą ultradźwięków jest szczególnie użyteczna w leczeniu pacjentów z KTS.</p> <p><u>Leczenie laserowe</u></p> <p>W dużych żyłach przewodzących, takich jak te obserwowane w KTS, sama wewnątrznaczyniowa ablacja laserowa jest często niewystarczająca do osiągnięcia całkowitej, trwałej okluzji. Można ją połączyć z embolizacją odpływu żył i wstrzyknięciem sklerosantu po zabiegu laserowym.</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u></p> <p>1A – silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody;  1B – silna rekomendacja, średnia jakość dowodów,  1C – silna rekomendacja, niskiej jakości dowody,  2A – słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody,  2B – słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów;  2C – słaba rekomendacja, niskiej lub bardzo niskiej jakości dowody;</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Skróty: CM (ang. capillary malformation) - wady rozwojowe naczyń włosowatych, ESVS - European Society for Vascular Surgery, IUP - International Union of Phebology, LM (ang. Lymphatic malformation) malformacje limfatyczne, KTS – (ang. Klippel-Trénaunay syndrome) zespół Klippela-Trénaunaya, RFA – ablacja energią fal o częstotliwości radiowej (ang. RadioFrequency Ablation), USG – ultrasonografia, VM - (ang. venous malformation) malformacje żył

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/> Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency,
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- GR – Gezondheidsraad,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,

- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *sirolimus*, *rapamycin* oraz *Rapamune*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych w ocenianym wskazaniu.

## 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 we wskazaniu wymienionym w zleceniu MZ, tj. zespół Klippela-Trénaunay. Wyszukiwanie przeprowadzono 21 maja 2019 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisaną w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z zespołem Klippela-Trénaunay	Inna niż w kryterium włączenia badań
Interwencja	Sirolimus	Inna niż w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem stosowania sirolimusu	Inna niż w kryterium włączenia
Typ badań	Przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez; RCT. W przypadku nieodnalezienia RCT zdecydowano o włączeniu badań eksperymentalnych jednoramiennych i prospektywnych lub retrospektywnych badań obserwacyjnych. W przypadku nieodnalezienia ww. typów badań dopuszczono możliwość włączenia opisów przypadków. Uwzględniono również możliwość włączenia badań o ww. charakterystyce przeprowadzonych w szerszej populacji, jeżeli brali w nich udział pacjenci z KTS i subpopulacja z KTS stanowiła co najmniej 80% populacji całkowitej lub dostępne były osobne wyniki dla tych pacjentów.	Przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim	Nie zdefiniowano

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych, RCT, ani badań obserwacyjnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sirolimusu w populacji pacjentów z KTS. Z tego względu do niniejszego opracowania włączono 6 opisów przypadków na podstawie 5 publikacji: Bessiss 2016, Boscolo 2015, Hammer 2018, Sepulveda 2018 i Vlahovic 2015.

### 7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższej tabeli zebrano dane na temat włączonych opisów przypadków.

Tabela 6. Opisy przypadków zastosowania sirolimusu w KTS

Badanie	Charakterystyka pacjenta	Interwencja	Wyniki leczenia
Sepulveda 2018	<b>Pacjentka 10 lat</b> <u>Diagnoza:</u> KTS (stwierdzony prenatalnie) <u>Wcześniejsze leczenie:</u> dożylnie kwas traneksamowy w dawce 10 mg/kg	Sirolimus 1,5 mg dziennie <u>Czas leczenia:</u> 10 mies. <u>Obserwacja:</u> 10 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>po rozpoczęciu terapii w ciągu 10 miesięcy nastąpiły dwa epizody krwawienia odbytu, które ustały samoczynnie,</li> <li>obecnie pacjentka jest pod ścisłą obserwacją pediatrycznego zespołu interdyscyplinarnego (włączając w to</li> </ul>

Badanie	Charakterystyka pacjenta	Interwencja	Wyniki leczenia
	<p><u>Przeciwwskazania</u> do leczenia operacyjnego.</p> <p><u>Objawy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednodniowe krwawienie odbytu, stolec w normie, brak skarg na ból brzucha, brak innych symptomów,</li> <li>• rozległa masa czerwono-fioletowa w dolnej części prawej nogi,</li> <li>• wysoki poziom D-dimerów,</li> <li>• kolonoskopia wykazała: rumień z białawymi punktami, zajmujący podśluzówkowe obszary odbytnicy i esicy sugerujące zmiany limfatyczne, o brzynie żyłki z zajęciem okrężnicy zstępującej i poprzecznej, kąta wątroby oraz okrężnicy zstępującej,</li> <li>• MRI wykazało przekrwienie i pogrubienie ściany odbytnicy, części esicy oraz sąsiadujących tkanek.</li> </ul>		<p>hematologa, traumatologa, chirurga oraz endokrynologa).</p>
<p><b>Hammer 2018</b> (2 pacjentów z prospektywnego badania II fazy, opis pacjentów na rok przed i po terapii sirolimusem)</p>	<p><b>Pacjentka 14 lat</b> <u>Diagnoza:</u> KTS, somatyczna mutacja PIK3CA <u>Lokalizacja zmian:</u> prawe udo, pośladek, brzuch, wagina <u>Wcześniejsze leczenie:</u> operacja, skleroterapia, terapia przeciwbólowa, antybiotykoterapia <u>Objawy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deformacje fizyczne (powiększone udo, asymetryczny brzuch);</li> <li>• Słabość mięśni, problemy z chodzeniem i siedzeniem;</li> <li>• Krwawienie ginekologiczne (2 razy na tydzień);</li> <li>• Sączenie z brzucha (codziennie);</li> <li>• Infekcje (raz na 3 miesiące);</li> <li>• Słaba jakość życia;</li> <li>• Zwiększony poziom D-dimerów (1685 ng/mL);</li> </ul>	<p>Sirolimus w tabletkach podawany w dawce 2 mg/dzień.</p> <p>Stężenie sirolimusu we krwi od 10 do 15 ng/mL (zmierzone po tygodniu przyjmowania sirolimusu)</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 26 miesięcy (zakończono po zakwalifikowaniu do operacji)</p> <p><u>Obserwacja:</u> 12 mies. (co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie raz na 3 miesiące.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR, ang. partial response);</li> <li>• umożliwienie resekcji chirurgicznej;</li> <li>• zmniejszenie objętości uda oraz poprawa ubarwienia;</li> <li>• poprawa w funkcjonowaniu (brak problemów z chodzeniem czy siedzeniem);</li> <li>• zmniejszenie krwawienia;</li> <li>• brak sączenia;</li> <li>• brak infekcji;</li> <li>• umiarkowana poprawa jakości życia;</li> <li>• redukcja malformacji (potwierdzone przez MRI);</li> <li>• spadek poziomu D-dimerów (951 ng/mL).</li> </ul>
	<p><b>Pacjentka 30 lat</b> <u>Diagnoza:</u> KTS, brak mutacji TIE2 czy PIK3CA <u>Lokalizacja zmian:</u> 4 kończyny i tułów <u>Wcześniejsze leczenie:</u> operacyjne, heparyna o małej masie cząsteczkowej, antybiotykoterapia, odzież uciskowa <u>Objawy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deformacje fizyczne (przerost lewej połowy ciała),</li> <li>• Ciągły ból (VAS 6) z występowaniem kryzysu bólowego (&gt;20x/miesiąc),</li> <li>• Sączenie (codziennie),</li> <li>• Infekcje (raz/3 miesiące),</li> <li>• Słaba jakość życia,</li> </ul>	<p>Sirolimus w tabletkach podawany w dawce 2 mg/dzień.</p> <p>Stężenie sirolimusu we krwi wynosiło od 10 do 15 ng/mL</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 16 miesięcy, przerwano z powodu nawrotu bólu</p> <p><u>Obserwacja:</u> 12 mies. (co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie raz na 3 miesiące.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR, ang. partial response),</li> <li>• redukcja poziomu bólu (VAS 2),</li> <li>• zmniejszenie sączenie,</li> <li>• zmniejszenie częstości infekcji,</li> <li>• umiarkowana poprawa jakości życia,</li> <li>• brak redukcji malformacji na MRI,</li> <li>• spadek poziomu D-dimerów (951 ng/mL).</li> </ul>

Badanie	Charakterystyka pacjenta	Interwencja	Wyniki leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększony poziom D-dimerów (5609 ng/mL),</li> </ul>		
<b>Bessis 2016</b>	<p><b>Pacjent 13 miesięcy</b></p> <p><u>Diagnoza:</u> KTS z przewlekłym krwawieniem skórny wywołanym przez rozległe mikrotorbielowate malformacje limfatyczne skóry i żyły udowej</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> opatrunki hemostatyczne</p> <p><u>Przeciwwskazania</u> do leczenia operacyjnego, skleroterapii, embolizacji, kompresji i fotokoagulacji</p> <p><u>Objawy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>powtarzające się krwawienia skóry boku prawego uda;</li> <li>krwawienia występują spontanicznie lub w trakcie zakładania opatrunków hemostatycznych;</li> <li>przerost prawej kończyny dolnej;</li> <li>liczne zmiany naczyniowe o charakterze „plamy z wina porto” (ang. port-wine stains) na zewnętrznej powierzchni uda i kolana;</li> <li>malformacje limfatyczne o wielkości od 2 do 13 cm z pęcherzykami krwotocznymi i skorupami wokół zmian naczyniowych;</li> <li>badanie MRI prawej nogi wykazało występowanie mikrotorbielowatych malformacji limfatycznych z naciekiem mięśniowym tylnej części uda i hipoplazją żył głębokich związaną z pozostałością zarodkowej żyły brzożnej bocznej uda;</li> <li>poziom D-dimerów &gt;4 µg/mL (prawidłowy zakres &lt;0,5 µg/mL),</li> <li>uporczywa anemia</li> </ul>	<p>Sirolimus doustnie w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup>, podawany dwa razy dziennie.</p> <p>Następnie podwyższenie dawki sirolimusu do 1 mg/m<sup>2</sup> (w celu utrzymania stężenia substancji we krwi na poziomie ok 10 ng/mL)</p> <p>Dodatkowo stosowano kotrimoksazol w profilaktyce <i>Pneumocystis</i>.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 10 mies.</p> <p><u>Obserwacja:</u> 10 mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowite ustąpienie krwawienia po 48 godzinach od pierwszego zastosowania sirolimusu,</li> <li>poprawa w zakresie anemii,</li> <li>poprawa w zakresie poziomu D-dimerów,</li> <li>zmniejszenie wielkości malformacji limfatycznych i ich składowej krwotocznej potwierdzone za pomocą MRI,</li> <li>podjęto próbę zakończenia terapii sirolimusem. Po 2-3 dniach od przerwania terapii nastąpił nawrót minimalnego krwawienia skórno. Natychmiast zdecydowano o ponownym rozpoczęciu leczenia sirolimusem w tej samej dawce.</li> </ul>
<b>Boscolo 2015</b> (1 pacjent z prospektywnego badania klinicznego przeprowadzonego wśród chorych z VM nieodpowiadających na standardowe leczenie – środki przeciwbólowe, heparynę drobnocząsteczkową, elastyczne środki uciskowe, skleroterapię i/lub resekcję chirurgiczną)	<p><b>Pacjentka 14 lat</b></p> <p><u>Diagnoza:</u> KTS, brak mutacji TIE2</p> <p>Lokalizacja zmian: plecy, brzuch, narządy płciowe, górna część prawego uda</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> antybiotyki, paracetamol w razie bólu; skleroterapia i interwencja chirurgiczna niemożliwe do przeprowadzenia</p> <p><u>Objawy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>asymetria uda i brzucha,</li> <li>stabość mięśni,</li> <li>ból o sile 3 – 8 w skali VAS (codziennie przez 6 lat),</li> <li>infekcje 2x w miesiącu,</li> <li>przewlekłe rany,</li> <li>skolioza,</li> </ul>	<p>Sirolimus doustnie w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 mg/dziennie (w przypadku oceny w 3. i 6. mies. obserwacji),</li> <li>4 mg/dziennie w dwóch dawkach (w przypadku oceny w 9., 12. i 15. mies.)</li> </ul> <p>Stężenie sirolimusu we krwi: od 3,9 do 7,4 ng/ml.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 15 mies.</p> <p>Leczenie sirolimusem przerwano na 4 tyg. po 10 mies. obserwacji ze względu na operację związaną ze skoliozą.</p> <p><u>Obserwacja:</u> 15 mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa oceny jakości życia o 90% (brak opisu sposobu pomiaru);</li> <li>zmniejszenie własnej oceny niedoskonałości estetycznych względem początku leczenia już po 3 mies. (brak definicji skali, ocena początkowa: ++, ocena w kolejnych miesiącach obserwacji: +);</li> <li>poprawa ograniczeń związanych z funkcjonowaniem (brak definicji skali, przed leczeniem: +++, po 15 mies.: brak ograniczeń);</li> <li>IS zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS (zakres 0 – 10, przed leczeniem: 3-8, mediana 5,5, ocena po 15 mies.: 1);</li> <li>zmniejszenie częstości występowania krwawienia (przed leczeniem: codziennie, po 15 mies.: brak);</li> </ul>



Badanie	Charakterystyka pacjenta	Interwencja	Wyniki leczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>poziom D-dimerów przed leczeniem: 1685 ng/ml*</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie częstości występowania infekcji (przed leczeniem: 2x/mies., po 15 mies.: brak);</li> <li>zmniejszenie poziomu D-dimerów do 800 ng/ml po 15 mies.;</li> <li>IS zmniejszenie objętości VM w MRI (przed leczeniem: 362,4 cm<sup>3</sup>, po 12 mies.: 293,7 cm<sup>3</sup>, zmiana o 18,9%).</li> </ul>
<b>Vlahovic 2015</b>	<p><b>Pacjent 10 lat 4 mies.</b></p> <p><u>Diagnoza:</u> podejrzenie KTS w wieku 9 mies. (brak informacji o potwierdzeniu lub odrzuceniu diagnozy)</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> fizjoterapia, interferon alfa 2b, transfuzje krwi, schemat VAC (winkrystyna, aktynomycyna, cyklofosfamid) skierowany na guzy tkanki miękkiej, obrzezanie, propranolol</p> <p><u>Objawy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerost prawej kończyny dolnej,</li> <li>malformacje naczyniowe w klatce piersiowej, jamie brzusznej i jamie miednicy, na udzie z naciekiem do tkanki kostnej,</li> <li>pacjent nie może chodzić,</li> <li>przykurcz zgięciowy stawu biodrowego i kolanowego,</li> <li>skolioza,</li> <li>asymetria kończyn dolnych.</li> </ul>	<p>Sirolimus doustnie w dawce: od 0,1 mg/kg mc./dziennie w dwóch dawkach. Docelowe stężenie sirolimusu we krwi: 5 – 15 ng/ml.</p> <p>Stężenie sirolimusu we krwi: 8,15 ng/ml</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 18 mies.</p> <p><u>Obserwacja:</u> 18 mies.</p> <p>Po 3 mies. do terapii sirolimusem dołączono fizjoterapię.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>znaczące zmniejszenie przerostu prawej kończyny dolnej zaobserwowane po 3 tyg. leczenia,</li> <li>przywrócenie zdolności chodzenia,</li> <li>poprawa w zakresie skoliozy (kąąt Cobba zmniejszył się z 23° do 5°)**,</li> <li>przykurczu prawej dolnej kończyny, deformacji prawej stopy (tzw. „końskiej stopy”), która nastąpiła po zmniejszeniu malformacji włócniczkowo-limfatyczno-żylnych,</li> <li>zmniejszenie poziomu D-dimerów (przed leczeniem: dane niespójne &gt; 3000 ng/ml lub 3763 ng/ml, po leczeniu: 144 ng/ml, wg Vlahic 2015 norma: ≤ 250 ng/ml).</li> </ul>

IS – istotny statystycznie; VAS – ang. Visual Analogue Scale, wizualna skala analogowa; VM – ang. venous malformation, malformacje żyłne; \*norma < 500 ng/ml

\*\*w przypadku skoliozy kąąt Cobba wynosi >10° (Karpiniński 2011)

We wszystkich odnalezionych opisach przypadków, poza jednym (Sepulveda 2018), w którym nie przedstawiono efektów leczenia, stwierdzono poprawę stanu pacjentów po zastosowaniu sirolimusu, w tym dotyczącą oceny jakości życia, nasilenia bólu, krwawienia i funkcjonowania. Obserwowano również mniejszą częstość infekcji oraz poprawę w funkcjonowaniu chorych.

### Ocena bezpieczeństwa

Dane nt. bezpieczeństwa stosowania sirolimusu dostępne były jedynie w publikacjach Hammer 2018, Bessis 2016, Vlahovic 2015 i Boscolo 2015.

#### Hammer 2018

W badaniu Hammer 2018 zaprezentowano wyniki bezpieczeństwa dla wszystkich 19 pacjentów z malformacjami naczyniowymi, którzy przyjmowali substancję czynną sirolimus. Sirolimus był dobrze tolerowany u wszystkich pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane to (stopień 1-2) ból głowy, wysypka na skórze, biegunka, zapalenie błon śluzowych i zmęczenie. Wszystkie działania niepożądane z łatwością wyleczono objawowo.

#### Bessis 2016

Nie odnotowano klinicznie istotnych działań niepożądanych po 10 miesiącach stosowania sirolimusu w stałej dawce.

#### Vlahovic 2015

W trakcie stosowania sirolimusu odnotowano tymczasową hiperlipidemię, która ustąpiła samoistnie.

#### Boscolo 2015

W badaniu Boscolo 2015 zaobserwowane zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem przedstawiono dla całej analizowanej kohorty, poza dwoma zdarzeniami uznanymi za poważne, które wystąpiły u pacjentów z diagnozą inną niż KTS (rak podstawnokomórkowy 4. stopnia. i zapalenie błony śluzowej jamy

ustnej 3. stopnia). Obserwowano: ból głowy (6/6 chorych), wysypka (3/6), zmęczenie (4/6), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (3/6), suchość skóry i błon śluzowych (2/6), objawy grypopodobne (1/6), neuropatia (1/6), problemy z układem moczowym (1/6), obrzęk (1/6), biegunka (1/6), nieżyt nosa (1/6), wymioty (1/6), ból w klatce piersiowej (1/6), zawroty głowy (1/6), ból stawów (1/6).

### 7.3.1. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dowodów wysokiej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu w KTS. W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedynie opisy przypadków, które odznaczają się zróżnicowaniem w zakresie charakterystyki pacjentów, zwłaszcza odnośnie wcześniej zastosowanego leczenia.

### 7.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zespół Klippela-Trénaunaya należy do malformacji naczyniowych. Zgodnie z klasyfikacją ISSVA 2018 w jego przebiegu mogą występować malformacje włóściwkowe i żyłne, może też objawiać się malformacjami limfatycznymi. W ramach prac nad raportem, analitycy Agencji odnaleźli dwa przeglądy systematyczne – Nadal 2016 i Wiegand 2018 dotyczące zastosowania sirolimusu odpowiednio w leczeniu anomalii naczyniowych i malformacji limfatycznych. Z uwagi na niską jakość dowodów w zakresie stosowania sirolimusem w KTS, postanowiono dodatkowo opisać wyniki ww. przeglądów.

#### Nadal 2016

Celem przeglądu systematycznego Nadal 2016 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów mTOR (ang. mammalian target of rapamycin, ssaczy cel rapamycyny), do których należy sirolimus w leczeniu anomalii naczyniowych (z wyłączeniem nowotworów złośliwych) u dzieci i dorosłych.

Do przeglądu włączono dane na temat 84 pacjentów, spośród których wszyscy byli poniżej 18 r.ż. pochodzące z 14 publikacji pełnotekstowych (25 chorych) i 19 plakatów konferencyjnych (59 pacjentów). W 14,3% przypadków anomalie naczyniowe miały charakter wrodzony. Malformacje naczyniowe dotyczyły 54 (64,3%) pacjentów, w pozostałych przypadkach anomalie określono jako guzy naczyniowe. Składowa limfatyczna była obecna u 86,9% pacjentów. Spośród włączonych przypadków, w 83 (98,8%) zastosowanym inhibitorem mTOR był sirolimus, u 1 chorego zaś ewerolimus. Sirolimus stosowany był w dawkach od  $< 0,05$  mg/kg/dziennie/ $< 1,0$  mg/m<sup>2</sup>/dziennie do  $0,1$  mg/kg/dziennie/ $> 2,0$  mg/m<sup>2</sup>/dziennie, natomiast najczęściej w dawce  $1,6$  mg/m<sup>2</sup>/dziennie w dwóch dawkach podzielonych.

Za skuteczność leczenia przyjęto poprawę wyglądu skóry lub redukcję wielkości guza w zakresie 20 – 80%. Oceniano również poprawę w funkcjonowaniu i czynności życiowych. Wg autorów przeglądu skuteczność leczenia inhibitorami mTOR osiągnięto we wszystkich włączonych przypadkach. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 2 tyg. (95% CI: 1; 10), zakres: 24 godz. – 6 mies. Ocena bezpieczeństwa wykazała, że w 66,7% (40 chorych) przypadków, dla których dostępne były dane w tym zakresie (60 pacjentów) nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Autorzy publikacji wskazali, że obserwowano następujące działania niepożądane: ból w jamie ustnej (12 chorych, 20,0%, dot. zapalenia błony śluzowej i wrzodów w jamie ustnej), hipercholesterolemię (9 pacjentów, 15,0%), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (3 chorych, 5,0%), infekcje (3 pacjentów, 5,0%), ból głowy (1 chory, 1,7%), nadciśnienie tętnicze (1 chory, 1,7%). Do redukcji dawki doszło w 4 przypadkach, natomiast leczenie sirolimusem przerwano u 1 pacjenta ze względu na ciężkie zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Autorzy publikacji Nadal 2016 wskazują, że uzyskana w przeglądzie 100% skuteczność inhibitorów mTOR jest prawdopodobnie powiązana z systematycznym błędem raportowania (niepublikowanie opisów przypadków, w których doszło do niepowodzenia leczenia), niemniej uznają, że sirolimus wydaje się być skuteczną opcją w leczeniu zaburzeń naczyniowych u dzieci. Podkreślają przy tym konieczność przeprowadzenia badań randomizowanych.

#### Wiegand 2018

W przeglądzie Wiegand 2018 poszukiwaniu dowodów naukowych dotyczących zastosowania sirolimusu w leczeniu malformacji limfatycznych, limfatyczno-żylnych i włóściwkowo-limfatyczno-żylnych.

Do przeglądu włączono 20 publikacji opisujących łącznie 71 przypadków zastosowania sirolimusu w malformacjach limfatycznych, limfatyczno-żylnych i włóściwkowo-limfatyczno-żylnych, w tym jedno badanie II fazy. Wiek pacjentów mieścił się w zakresie od noworodka do 64 lat, większość przypadków stanowiły dzieci. Sirolimus podawany był głównie doustnie w dawce inicjującej wynoszącej  $0,8$  mg/m<sup>2</sup>/dawka dwa razy dziennie

z 12-godz. przerwą. Docelowa stężenie sirolimusu we krwi wynosiło od 4 do 15 ng/ml. Okres leczenia był określony w 15 publikacjach i wynosił od 6 tyg. do 53 mies. W 4 przypadkach podano informację o leczeniu towarzyszącym – 1 pacjent przyjmował prednizolon, 1 chory był poddany terapii laserowej, w 2 przypadkach prowadzono fizjoterapię.

Wyniki leczenia dostępne były dla 63 pacjentów. W 60 (95,2%) przypadkach stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na leczenie sirolimusem, w tym u wszystkich chorych z malformacjami żylnymi-limfatycznymi (8 pacjentów, u 1 chorego wystąpiła odpowiedź całkowita), 16/17 (88,8%) pacjentów z malformacjami włóscinkowo-limfatyczno-żylnymi (1 pacjent został utracony z obserwacji) i 35/38 (92,1%) chorych z malformacjami limfatycznymi (u 2 chorych stwierdzono progresję, a u 1 brak odpowiedzi). Ponadto wskazano, że w jednej z publikacji, w której nie odnaleziono dokładnych danych nt. chorych z malformacjami limfatycznymi, poprawę w zakresie bólu, innych objawów i wyników rezonansu magnetycznego stwierdzono u 17/18 (94%) chorych z malformacjami naczyniowymi stosującymi sirolimus. W zakresie bezpieczeństwa w 14 włączonych publikacjach odnaleziono informacje o zdarzeniach niepożądanych, które uznano za prawdopodobnie związane z podaniem sirolimusu. W 11 publikacjach zgłaszano zdarzenia niepożądane bez względu na związek z leczeniem. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z sirolimusem wymieniono: działanie toksyczne skierowane na składniki krwi i szpiku (27% chorych z 57 pacjentów biorących udział w jednym z włączonych badań), wpływ na wyniki laboratoryjne, zdarzenia związane z układem pokarmowym, infekcje. Wskazano również hiperlipidemię i neutropenię. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 3 chorych, natomiast redukcję dawki u 2. W jednym z badań doszło do 1 zgonu przypuszczalnie z powodu sepsy, w przypadku którego uznano możliwy związek z leczeniem.

Autorzy przeglądu stwierdzili, że mimo ograniczeń przeprowadzonego przeglądu, można na jego podstawie wnioskować o możliwej skuteczności sirolimusu w leczeniu rozległych malformacji limfatycznych. Wskazano również potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie.

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Najczęściej występujące działania niepożądane sirolimusu wg ChPL przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zgodnie z ChPL Rapamune**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie płuc,</li> <li>• zakażenie grzybicze,</li> <li>• zakażenie wirusowe,</li> <li>• zakażenie bakteryjne,</li> <li>• zakażenie wirusem opryszczki zwykłej,</li> <li>• zakażenie układu moczowego,</li> </ul>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocytopenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• leukopenia.</li> </ul>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipokaliemia,</li> <li>• hipofosfatemia,</li> <li>• hiperlipidemia (w tym hipercholesterolemia),</li> <li>• hiperglukemia,</li> <li>• hipertrójglicerydemia,</li> <li>• cukrzyca,</li> </ul>
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy,</li> </ul>
Zaburzenia serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tachykardia,</li> </ul>
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• torbiele limfatyczne,</li> </ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból brzucha,</li> <li>• zaparcie,</li> <li>• biegunka,</li> <li>• nudności,</li> </ul>

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i zwiększona aktywność aminotransferazy aspraginianowej),</li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>wysypka,</li> <li>trądzik,</li> </ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>bóle stawów,</li> </ul>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>białkomocz,</li> </ul>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i obfite miesiączki),</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> <li>obrzęki,</li> <li>obrzęki obwodowe,</li> <li>gorączka,</li> <li>ból,</li> <li>nieprawidłowe gojenie,</li> </ul>
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi,</li> <li>zwiększone stężenie kreatyniny we krwi,</li> </ul>

Powyższe działania niepożądane pochodzą z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

### **WHO**

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla substancji leczniczej sirolimus (data dostępu: 29.05.2019 r.).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2443 przypadki), w tym najczęściej raportowano gorączkę (396 przypadków), zgon (264 przypadki) oraz obrzęk obwodowy (182 przypadki);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (2261 przypadków), w tym najczęściej raportowano zapalenie płuc (397 przypadków), zakażenie dróg moczowych (189 przypadków) oraz infekcje (168 przypadków);
- urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne (1575 przypadków), w tym najczęściej raportowano użycie odmierne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (off-label, 329 przypadków), użycie produktu w niezarejestrowanym wskazaniu (311 przypadków) oraz problemy z zastosowaniem substancji (244 przypadki).

### **Baza ADRR**

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych produktu leczniczego Rapamune (substancja czynna sirolimus), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi były:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (800 przypadków),
- urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne (724 przypadki),
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (697 przypadków).

### **URPL**

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji sirolimus na stronach URPL.

### **FDA**

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji sirolimus na stronie FDA.

### **EMA**

Na stronie EMA analitycy Agencji odnaleźli raport ze spotkania komitetu PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) (27-30 listopada 2017 r.). Podmiot odpowiedzialny w odpowiedzi na prośbę Komitetu PRAC przedłożył dane dotyczące sygnału o występowaniu działań niepożądanych substancji sirolimus takich jak: neuropatia nerwu wzrokowego oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Komitet uznał, że nie ma jednoznacznych i wystarczająco silnych dowodów na potwierdzenie związku pomiędzy stosowaniem inhibitorów mTOR (w tym sirolimusu) a występowaniem wyżej wymienionych działań niepożądanych. Niemniej jednak Komitet PRAC

rekomenduje, aby podmioty odpowiedzialne za inhibitory mTOR kontynuowały monitorowanie bezpieczeństwa pod względem występowania neuropatii nerwu wzrokowego oraz obrzęku tarczy nerwu wzrokowego.

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.39) w ramach katalogu refundacji aptecznej obecnie ze środków publicznych finansowany jest 1 lek (2 prezentacje) zawierający sirolimus. Produkt ten objęty jest refundacją w ramach grupy limitowej 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus.

**Tabela 8. Refundacja produktów leczniczych zawierających sirolimus [PLN]**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	461,47	484,54	509,15	509,15	ryczałt	3,20
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	05909990893645	937,18	984,04	1020,77	1018,30	ryczałt	5,67

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

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

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano dane epidemiologiczne (poniżej) oraz dane GUS dot. liczby ludności w Polsce – stan na dzień 31.12.2017 r. (38,4 mln.).

Wg odnalezionych danych epidemiologicznych częstość występowania zespołu Klippela-Trénaunaya określa się na poziomie od < 1:1 000 000 do 1:100 000. W związku z tym rozpatrzono dwa warianty: minimalny (w celu przeprowadzenia obliczeń przyjęto częstość występowania na poziomie 1:1 000 000) i maksymalny (częstość występowania 1:100 000). Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji liczebność populacji, u której można by zastosować sirolimus wynosi odpowiednio 38 i 384 pacjentów.

W obliczeniach przyjęto dawkowanie sirolimusu na poziomie 2 mg/dziennie (dawkowanie występujące z największą częstością we włączonych opisach przypadków – 3/6) oraz średnią arytmetyczną kosztu za miligram substancji czynnej obliczoną na podstawie kosztów prezentacji leku Rapamune objętych refundacją wg aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ.

Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Koszt refundacji produktów leczniczych zawierających sirolimus: oszacowania Agencji**

Dawkowanie	L. pacjentów	Koszt terapii miesięcznej* [PLN]		Koszt terapii rocznej* [PLN]	
		p. NFZ	p. pacjenta	p. NFZ	p. pacjenta
2 mg/dziennie	1	1 027,01	6,12	12 339,36	73,48
	38	39 026,51	232,39	468 895,78	2 792,09
	384	394 373,12	2 348,34	4 738 315,20	28 214,83

\*jako miesiąc przyjęto 30,4 dnia, jako rok przyjęto 365,25 dnia

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji miesięczny koszt terapii sirolimusem z perspektywy NFZ dla 1 pacjenta wynosi ok. 1 027 PLN, dla 38 pacjentów ok. 39 026 PLN, natomiast dla 384 pacjentów ok. 394 373 PLN. Z perspektywy pacjenta koszty te wynoszą od ok. 6 PLN do 2 348 PLN. W rocznym horyzoncie czasowym koszty z perspektywy NFZ wynoszą ok. 12 339 PLN dla 1 pacjenta, ok. 468 896 PLN dla 38 pacjentów i ok. 4 738 315 PLN dla 384 pacjentów. Z perspektywy pacjenta koszty te wyniosą od 73 PLN do 28 215 PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy. Przedstawione oszacowania dotyczą sytuacji, w której wszyscy pacjenci z KTS stosują sirolimus, co wydaje się scenariuszem mało prawdopodobnym. Nie odnaleziono jednak danych, które pozwoliłyby na poczynienie założeń jaki odsetek chorych z KTS stosowałby sirolimus w przypadku objęcia go refundacją.

## 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 2019 r., poz. 784.), 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), pismem z dnia 17 maja 2019 r. znak PLR.4604.469.2019.KK (data wpływu do AOTMiT 17.05.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- sirolimusum

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zespół Klippel-Trenaunay.

### Problem zdrowotny

Zespół Klippela-Trénaunaya to grupa malformacji naczyniowych, na które składa się tzw. triada objawów podstawowych:

- przerost kości i tkanek miękkich (najczęściej kończyny dolnej),
- rozległe żyłaki, zwykle jednej kończyny, oraz malformacje naczyń chłonnych,
- znamiona naczyniowe (naczyniaki), zwykle na skórze kończyny, której dotyczy wada.

Jest to choroba rzadka występująca od 1:20 000-40 000 do 1:100 000-192 000 żywych urodzeń. W części przypadków rozpoznanie zespołu może stwarzać trudności z uwagi na złożoność występujących wad, dlatego diagnostyka i leczenie zespołu Klippela-Trénaunaya wymaga interdyscyplinarnego podejścia wielu specjalistów z zakresu: dermatologii, chirurgii naczyniowej, ortopedii, hematologii i rehabilitacji.

### Alternatywne technologie medyczne

Wg odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej postępowanie w przypadku chorych z KTS jest zindywidualizowane. Interwencje chirurgiczne i zabiegowe (m.in. skleroterapia) są stosowane u pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do tych terapii. Zgodnie z odnalezionymi doniesieniami sirolimus dotychczas stosowany był głównie u chorych, u których zastosowano już tego typu interwencje lub stwierdzono występowanie przeciwwskazań. W związku z tym za komparator uznano brak aktywnego leczenia.

### Analiza skuteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 opisów przypadków zastosowania sirolimusu u chorych z KTS opisanych w 5 publikacjach: Bessiss 2016, Boscolo 2015, Hammer 2018, Sepulveda 2018 i Vlahovic 2015. We wszystkich odnalezionych opisach przypadków, poza jednym (Sepulveda 2018), w którym nie przedstawiono efektów leczenia, stwierdzono poprawę stanu pacjentów po zastosowaniu sirolimusu, w tym dotyczącą oceny jakości życia, nasilenia bólu, krwawienia i funkcjonowania. Obserwowano również mniejszą częstość infekcji oraz poprawę w funkcjonowaniu chorych.

Dodatkowo w niniejszym opracowaniu opisano wyniki dwóch przeglądów systematycznych Nadal 2016 i Wiegand 2018 dotyczących zastosowania sirolimusu odpowiednio w leczeniu anomalii naczyniowych i malformacji limfatycznych, tzn. wskazaniach szerszych względem ocenianego. Autorzy obu przeglądów stwierdzili możliwą skuteczność sirolimusu w leczeniu rozpatrywanych malformacji, wskazali jednak potrzebę przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie.

### Analiza bezpieczeństwa

Dane dot. bezpieczeństwa stosowania sirolimusu były dostępne w 4 z 5 włączonych publikacji: Hammer 2018, Bessis 2016, Vlahovic 2015 i Boscolo 2015, przy czym w przypadku Hammer 2018 i Boscolo 2015 dotyczyły całej kohorty biorącej udział w badaniach, tzn. chorych z malformacjami i rozpoznaniem innym niż KTS. Do najczęściej raportowanych zdarzeń, w tym potencjalnie związanych z leczeniem należały: ból głowy, wysypka, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Natomiast w odnalezionych przeglądach odnotowano : działanie toksyczne skierowane na składniki krwi i szpiku, ból w jamie ustnej, hipercholseterolemię, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, infekcje, ból głowy, nadciśnienie tętnicze.



Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, do najczęściej występujących działań niepożądanych sirolimusu należą działania z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

W ramach prac nad raportem odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej: amerykańskie Grupy roboczej ds. zespołu Klippela-Trénaunaya z 2016 roku (KTS Working Group 2016), europejskie European Society for Vascular Surgery z 2015 roku (ESVS) oraz międzynarodowe International Union of Phebology (IUP). Jedynie rekomendacje KTS Working Group 2016 odnoszą się do leczenia KTS z zastosowaniem substancji czynnej sirolimus i rekomendują zastosowanie ocenianej interwencji w leczeniu rozległych malformacji limfatycznych, nawracających infekcji czy krwawienia z układu pokarmowego w przebiegu KTS.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla finansowania leków zawierających sirolimus w ocenianym wskazaniu.

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Obecnie w Polsce w ramach katalogu refundacji aptecznej dostępne są dwie prezentacje leku Rapamune zawierające sirolimus.

W celu określenia wydatków związanych z refundacją sirolimusu w ocenianym wskazaniu oszacowano minimalną (38 chorych) i maksymalną (384 chorych) liczebność pacjentów na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych i demograficznych.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji miesięczny koszt terapii sirolimusem z perspektywy NFZ dla 1 pacjenta wynosi ok. 1 027 PLN, dla 38 pacjentów ok. 39 026 PLN, natomiast dla 384 pacjentów ok. 394 373 PLN. Koszty roczne wynoszą odpowiednio: 12 339 PLN, ok. 468 896 PLN i ok. 4 738 315 PLN.

### **Opinia ekspertów klinicznych**

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od eksperta klinicznego.

## 10. Źródła

### Analiza kliniczna

Bessis 2016	Bessis D, Vernhet H, Bigorre M, et.al., Life-Threatening Cutaneous Bleeding in Childhood Klippel-Trenaunay Syndrome Treated With Oral Sirolimus. Report of Case, 2016.
Boscolo 2015	Boscolo E, Limaye N, Huang L, et.al., Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. The Journal of Clinical Investigation, vol 25, nr 9, september 2015.
Hammer 2015	Hammer J, Seront E, Duez S, et.al., Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2018.
Sepulveda 2018	Sepulveda A, Soriano H, Espino A, Gastrointestinal tract involvement in Klippel–Trénaunay syndrome, Lancet Gastroenterol Hepatol 2018.
Vlahovic 2015	Vlahovic A, M, Vlahovic, N,S, Haxhija E, Q, Sirolimus for the Treatment of a Massive Capillary-Lymphatico-Venous Malformation: A Case Report, vol. 136, nr. 2, august 2015.

### Pozostałe publikacje

ChPL Rapamune	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (sirolimus)
EMA PRAC 2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017.
Flicinski 2016	Flicinski J, Brylak J, Stański M, I in., Zespół Klippel-Trénaunaya po latach – opis przypadku, Child Neurology, Vo l. 25/2016, nr 51 .  Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology. Angiomatosis in Klippel-Trenaynay-Weber Syndrome – Report of a rare Case. 2006.
JIAOMR	<a href="http://www.jiaomr.in/article.asp?issn=0972-1363;year=2006;volume=18;issue=4;spage=224;epage=227;aulast=Kodhandarama;type=0">http://www.jiaomr.in/article.asp?issn=0972-1363;year=2006;volume=18;issue=4;spage=224;epage=227;aulast=Kodhandarama;type=0</a> [dostęp: 23.05.2019 r.]
Lee 2005	Lee A, Driscoll D, Glociczki P, et.al., Evaluation and Management of Pain in Patients with Klippel-Trenaunay Syndrome: A Review. Pediatrics 2005;115;744.
Nadal 2016	Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, Jonville-Bera A-P, et.al., Efficacy and Safety of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Vascular Anomalies: A Systematic Review, Acta Derm Venereol 2016; 96: 448–452.
NIH	<a href="https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klippel-trenaunay-syndrome#sourcesforpage">https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klippel-trenaunay-syndrome#sourcesforpage</a> [dostęp: 30.05.2019 r.]
NIH Angiomatosis	<a href="https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?name=Angiomatosis">https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?name=Angiomatosis</a> [dostęp: 23.05.2019 r.]
Opinia RP nr 74/2014	Opinia RP nr 74/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. dot. sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 i D18.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
Opinia RP nr 123/2014	Opinia RP nr 123/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Acidum mycophenolicum, azathioprinum, everolimusum, sirolimusum, tacrolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.
Opinia RP nr 143/2014.	Opinia RP nr 143/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Sirolimusum w zakresie wskazań dostosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. stwardnienie guzowate, limfangioleiomiomatoza, nowotwór z epithelioidalnych komórek przynacziowych.
Opinia RP nr 318/2014	Opinia RP nr 318/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.
Opinia RP nr 367/2014	Opinia RP nr 367/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. Rapamune (sirolimusum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. we wskazaniach zakwalif kowanych do kodu ICD-10: C80 Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia – w katalogu leków stosowanych w chemioterapii.
Opinia RP nr 161/2015	Opinia RP nr 161/2015 z dnia 30 lipca 2015 r. Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. zespół gumiatych zmian barwnikowych.
Opinia RP nr 142/2016	Opinia RP nr 142/2016 z dnia 16 maja 2016 roku. Sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidalnych komórek przynacziowych.
Opinia RP nr 340/2016	Opinia RP nr 340/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku. Sirolimusum, w zakresie wskazań dostosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego -oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach.
Opinia RP nr 132/2017	Opinia RP nr 132/2017 z dnia 22 maja 2017 roku. Sirolimusum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań dostosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. angiomatoza.

Opinia RP nr 205/2017	Opinia RP nr 205/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku. Sirolimusum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań dostosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: zespół gumniastych zmian barwnikowych.
Orphanet	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=12005&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Klippel-Trenaunays&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Klippel-Trenaunay-syndrome&amp;title=Klippel-Trenaunay-syndrome&amp;search=Disease_Search_Simple">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=12005&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Klippel-Trenaunays&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Klippel-Trenaunay-syndrome&amp;title=Klippel-Trenaunay-syndrome&amp;search=Disease_Search_Simple</a> [dostęp: 30.05.2019 r.]
Rapamune FDA 2019	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune, USA
Raport nr OT.434.16.2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rapamune (sirolimus). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. angiomatoza. Nr: OT.434.16.2017. Data ukończenia: 17.05.2017 r.
Rekomendacja Prezesa nr 68/2014	Rekomendacja Prezesa nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. dot. sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: D18.0 i D18.1 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
Uchańska 2006	Uchańska G, Wankiewicz A, Romańska-Gocka K, Placek W, Zespół Klippel-Trenaunaya ze współistnieniem innych anomalii naczyniowych, Opis przypadku, Postępy Dermatologii i Alergologii XXIII; 2006/2.
Wiegand 2018	Wiegand S, Wichmann G, Dietz A, et.al., Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. Vol. 16, nr 4, 2018.

#### Wytyczne kliniczne

ESVS 2015	Wittens C, Davies A, H, Bækgaard N, et.al.; Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery, Editor's Choice e Management of Chronic Venous Disease, Eur J Vasc Surg, 49, 678-737, 2015.
IUP 2013	Lee B, B, Baumgartner I, Berlien P, et.al., Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP), Guideline, 2013.
KTS Working Group 2016	Clinical Practice Guidelines for Klippel-Trenaunay Syndrome (KTS), KTS Working Group, Vascular Anomalies Center (VAC), 2016.

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – data wyszukiwania: 21.05.2019 r.

ID	Kwerendy	Trafienia
1	Search "Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[Mesh]	1152
2	Search Klippel[Title/Abstract]	2391
3	Search (Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay	1578
4	Search (Klippel[Title/Abstract]) AND ((Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay)	1386
5	Search KTW[Title/Abstract]	84
6	Search (((Klippel[Title/Abstract]) AND ((Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay))) OR KTW[Title/Abstract]	1446
7	Search (disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract]	3639030
8	Search (syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract]	933301
9	Search (((disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract])) OR ((syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract])	4311113
10	Search (((((Klippel[Title/Abstract]) AND ((Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay))) OR KTW[Title/Abstract])) AND (((disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract])) OR ((syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract])	1357
11	Search Angioosteohypertrophy[Title/Abstract]	4
12	Search (Angio[Title/Abstract]) AND Osteohypertrophy[Title/Abstract]	8
13	Search Angioosteohypertrophic[Title/Abstract]	0
14	Search ((Angioosteohypertrophy[Title/Abstract]) OR ((Angio[Title/Abstract]) AND Osteohypertrophy[Title/Abstract])) OR Angioosteohypertrophic[Title/Abstract]	12
15	Search (((Angioosteohypertrophy[Title/Abstract]) OR ((Angio[Title/Abstract]) AND Osteohypertrophy[Title/Abstract])) OR Angioosteohypertrophic[Title/Abstract]) AND ((syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract])	12
16	Search (congenital[Title/Abstract]) AND dysplastic[Title/Abstract]	1137
17	Search (Angiopathy[Title/Abstract]) OR Angiopathies[Title/Abstract]	5781
18	Search (((congenital[Title/Abstract]) AND dysplastic[Title/Abstract])) AND ((Angiopathy[Title/Abstract]) OR Angiopathies[Title/Abstract])	3
19	Search congenital vascular bone syndrome[Title/Abstract]	5
20	Search KTS[Title/Abstract]	591
21	Search Naevus varicosus osteohypertrophicus[Title/Abstract]	2
22	Search (((((((Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[Mesh]) OR (((((Klippel[Title/Abstract]) AND ((Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay))) OR KTW[Title/Abstract])) AND (((disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract])) OR ((syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract])))) OR (((Angioosteohypertrophy[Title/Abstract]) OR ((Angio[Title/Abstract]) AND Osteohypertrophy[Title/Abstract])) OR Angioosteohypertrophic[Title/Abstract])) AND ((syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract])) OR (((congenital[Title/Abstract]) AND dysplastic[Title/Abstract])) AND ((Angiopathy[Title/Abstract]) OR Angiopathies[Title/Abstract])) OR congenital vascular bone syndrome[Title/Abstract]) OR KTS[Title/Abstract]) OR Naevus varicosus osteohypertrophicus[Title/Abstract]	1962
23	Search (((capillary[Title/Abstract]) OR venous[Title/Abstract]) OR arteriovenous[Title/Abstract]) OR vascular[Title/Abstract]	845136
24	Search (((((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract]) OR abnormality[Title/Abstract]) OR abnormalities[Title/Abstract]	554645
25	Search (((((capillary[Title/Abstract]) OR venous[Title/Abstract]) OR arteriovenous[Title/Abstract]) OR vascular[Title/Abstract])) AND (((((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract]) OR abnormality[Title/Abstract]) OR abnormalities[Title/Abstract]	55746

ID	Kwerendy	Trafienia
26	Search (((((((capillary[Title/Abstract] OR venous[Title/Abstract] OR arteriovenous[Title/Abstract] OR vascular[Title/Abstract])) AND (((((malformation[Title/Abstract] OR malformations[Title/Abstract] OR anomaly[Title/Abstract] OR anomalies[Title/Abstract] OR abnormality[Title/Abstract] OR abnormalities[Title/Abstract])) OR ((((((Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[Mesh] OR (((((Klippel[Title/Abstract] AND ((Trenaunay[Title/Abstract] OR Trénaunay))) OR KTW[Title/Abstract])) AND (((disease[Title/Abstract] OR diseases[Title/Abstract])) OR ((syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])))) OR (((Angioosteohypertrophy[Title/Abstract] OR ((Angio[Title/Abstract] AND Osteohypertrophy[Title/Abstract])) OR Angioosteohypertrophic[Title/Abstract])) AND ((syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])) OR (((congenital[Title/Abstract] AND dysplastic[Title/Abstract])) AND ((Angiopathy[Title/Abstract] OR Angiopathies[Title/Abstract])) OR congenital vascular bone syndrome[Title/Abstract] OR KTS[Title/Abstract] OR Naevus varicosus osteohypertrophicus[Title/Abstract]))	57150
27	Search "Sirolimus"[Mesh]	18743
28	Search sirolimus[Title/Abstract]	7455
29	Search Rapamycin[Title/Abstract]	26173
30	Search Rapamune[Title/Abstract]	118
31	Search (((("Sirolimus"[Mesh] OR sirolimus[Title/Abstract] OR Rapamycin[Title/Abstract] OR Rapamune[Title/Abstract]	38060
32	Search (((((((((((capillary[Title/Abstract] OR venous[Title/Abstract] OR arteriovenous[Title/Abstract] OR vascular[Title/Abstract])) AND (((((((malformation[Title/Abstract] OR malformations[Title/Abstract] OR anomaly[Title/Abstract] OR anomalies[Title/Abstract] OR abnormality[Title/Abstract] OR abnormalities[Title/Abstract])) OR (((((((Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[Mesh] OR (((((((Klippel[Title/Abstract] AND ((Trenaunay[Title/Abstract] OR Trénaunay))) OR KTW[Title/Abstract])) AND (((disease[Title/Abstract] OR diseases[Title/Abstract])) OR ((syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])))) OR (((((((Angioosteohypertrophy[Title/Abstract] OR ((Angio[Title/Abstract] AND Osteohypertrophy[Title/Abstract])) OR Angioosteohypertrophic[Title/Abstract])) AND ((syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])) OR (((congenital[Title/Abstract] AND dysplastic[Title/Abstract])) AND ((Angiopathy[Title/Abstract] OR Angiopathies[Title/Abstract])) OR congenital vascular bone syndrome[Title/Abstract] OR KTS[Title/Abstract] OR Naevus varicosus osteohypertrophicus[Title/Abstract])) AND (((("Sirolimus"[Mesh] OR sirolimus[Title/Abstract] OR Rapamycin[Title/Abstract] OR Rapamune[Title/Abstract]	166

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – 21.05.2019 r.

ID	Kwerendy	Trafienia
1	exp angioosteohypertrophy syndrome/	1957
2	Klippel.ab,kw,ti.	2545
3	Trenaunay.ab,kw,ti.	1518
4	2 and 3	1498
5	KTW.ab,kw,ti.	93
6	disease.ab,kw,ti.	4036206
7	diseases.ab,kw,ti.	1239152
8	syndrome.ab,kw,ti.	1137564
9	syndromes.ab,kw,ti.	153137
10	6 or 7 or 8 or 9	5625250
11	4 or 5	1564
12	10 and 11	1472
13	Angioosteohypertrophy.ab,kw,ti.	5
14	Angioosteohypertrophic.ab,kw,ti.	0
15	angio.ab,kw,ti.	6430
16	osteohypertrophy.ab,kw,ti.	23
17	15 and 16	9
18	13 or 14 or 17	14

ID	Kwerendy	Trafienia
19	8 or 9	1236298
20	18 and 19	14
21	Congenital.ab,kw,ti.	282506
22	dysplastic.ab,kw,ti.	21655
23	21 and 22	1703
24	Angiopathy.ab,kw,ti.	7441
25	Angiopathies.ab,kw,ti.	552
26	24 or 25	7904
27	23 and 26	3
28	congenital vascular bone syndrome.ab,kw,ti.	3
29	kts.ab,kw,ti.	876
30	Naevus varicosus osteohypertrophicus.ab,kw,ti.	1
31	1 or 12 or 20 or 27 or 28 or 29 or 30	2782
32	capillary.ab,kw,ti.	138059
33	venous.ab,kw,ti.	288000
34	arteriovenous.ab,kw,ti.	47257
35	vascular.ab,kw,ti.	747758
36	32 or 33 or 34 or 35	1124976
37	malformation.ab,kw,ti.	61322
38	malformations.ab,kw,ti.	77077
39	anomaly.ab,kw,ti.	50982
40	anomalies.ab,kw,ti.	101039
41	abnormality.ab,kw,ti.	115749
42	abnormalities.ab,kw,ti.	430128
43	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	714847
44	36 and 43	79226
45	31 or 44	81094
46	exp rapamycin/	50046
47	sirolimus.ab,kw,ti.	13725
48	rapamycin.ab,kw,ti.	35050
49	Rapamune.ab,kw,ti.	222
50	46 or 47 or 48 or 49	67985
51	45 and 50	413

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – 21.05.2019 r.

ID	Kwerendy	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome] explode all trees	2
2	Klippel.ab,kw,ti.	12
3	Trenaunay.ab,kw,ti.	7
4	2 and 3	7
5	KTW.ab,kw,ti.	35
6	disease.ab,kw,ti.	333384
7	diseases.ab,kw,ti.	90794

ID	Kwerendy	Trafienia
8	syndrome.ab,kw,ti.	76978
9	syndromes.ab,kw,ti.	9948
10	6 or 7 or 8 or 9	434465
11	4 or 5	42
12	10 and 11	17
13	Angioosteohypertrophy.ab,kw,ti.	1
15	angio.ab,kw,ti.	321
16	osteohypertrophy.ab,kw,ti.	0
17	8 or 9	82297
18	13 and 16	1
19	Congenital.ab,kw,ti.	8332
20	dysplastic.ab,kw,ti.	401
21	18 and 19	30
22	Angiopathy.ab,kw,ti.	258
23	Angiopathies.ab,kw,ti.	1013
24	21 or 22	1248
25	20 and 23	0
26	congenital vascular bone syndrome.ab,kw,ti.	1
27	kts.ab,kw,ti.	18
28	Naevus varicosus osteohypertrophicus.ab,kw,ti.	0
29	1 or 12 or 17 or 24 or 25 or 26 or 27	35
30	capillary.ab,kw,ti.	4498
31	venous.ab,kw,ti.	24173
32	arteriovenous.ab,kw,ti.	1934
33	vascular.ab,kw,ti.	40842
34	29 or 30 or 31 or 32	65324
35	malformation.ab,kw,ti.	3413
36	malformations.ab,kw,ti.	1007
37	anomaly.ab,kw,ti.	686
38	anomalies.ab,kw,ti.	1656
39	abnormality.ab,kw,ti.	4141
40	abnormalities.ab,kw,ti.	14495
41	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	21613
42	33 and 40	1868
43	28 or 41	1898
44	MeSH descriptor: [Sirolimu] explode all trees	2053
45	sirolimus.ab,kw,ti.	3359
46	rapamycin.ab,kw,ti.	1688
47	Rapamune.ab,kw,ti.	126
48	43 or 44 or 45 or 46	4397
49	42 and 47	23

## 12. Diagram metodologii włączenia badań dotyczących zespołu Klippela-Trénaunaya

