



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sirolimus
w wybranych wskazaniach
pozarejestacyjnych:
zespół gumniastych zmian barwnikowych

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

Opracowanie nr: OT.4321.60.2020
(Aneks do opracowania nr: OT.434.19.2017)

Data ukończenia: 20.05.2020

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: *nie dotyczy.*

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

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

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Sirolimus w zespole gumiatych zmian barwnikowych.....	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	8
3.2. Podsumowanie.....	10
4. Źródła.....	13
5. Załączniki.....	14
5.1. Wykaz leków zawierających sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	14

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.434.19.2017. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywną Opinię Rady Przejrzystości nr 205/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku (nr w BIP 083/2017; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/083/ORP/U_28_273_170717_opinia_205_sirolimusum_off-label.pdf) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sirolimus we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zespół gumiatych zmian barwnikowych.

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

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 07.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2017 roku (OT.434.19.2017) odnoszących się do stosowania sirolimusu w leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Wyszukiwanie przeprowadzono niesystematycznie z zastosowaniem następujących słów kluczowych: blue rubber bleb nevus syndrome, Bean syndrome, vascular malformations, vascular abnormalities. Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines International Network (GIN),
- Prescrire International,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),

Dodatkowo przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach organizacji:

- National Organisation for Rare Disorder (NORD, www.rarediseases.org),
- International Society For The Study Of Vascular Anomalies (www.issva.org).

W niniejszym opracowaniu ograniczono się do wyszukiwania rekomendacji opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania z poprzedniego opracowania dotyczącego leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych (OT.434.19.2017). **W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych / dodatkowych wytycznych klinicznych.**

W raporcie z 2017 r. przedstawiono informacje dotyczące leczenia BRBNS zawarte w publikacjach badań pierwotnych oraz informacje dostępne na stronie organizacji NORD. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji stosowanych w terapii BRBNS, na podstawie opracowania Agencji nr OT.434.19.2017

Autor/ Organizacja	Metody leczenia w ocenianym wskazaniu
Akuyz 2017	W leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych optymalna terapia nie jest aktualnie dostępna . Stosuje się leczenie objawowe za pomocą m. in. steroidów, propranololu, interferonu alfa, które wykazują niepewną skuteczność (po zakończeniu terapii następuje powrót do stanu sprzed leczenia).
Gildener-Leapman 2016	W terapii BRBNS można stosować leczenie systemowe obejmujące sirolimus , steroidy, winkrystynę, interferon 2a lub 2b, talidomid, propranolol i cyklofosfamid.
Warner 2015	W literaturze odnotowano stosowanie oktreotydu pozajelitowego w dawce 10 mg tygodniowo co skutecznie niweluje objawy BRBNS, jak i niedokrwistość co zmniejsza ilość wykonanych transfuzji. Upřednio niedokrwistość u pacjentów z BRBNS leczono za pomocą analogów żelaza, produktami krwiopochodnymi lub interwencją chirurgiczną w przypadku niedokrwistości odpornej. Terapia endoskopowa przy użyciu koagulacji argonowej w osoczu może być stosowana do pojedynczych zmian, ale nie jest praktyczna kiedy występuje wiele zmian. Odnotowano również przypadki w których metyloprednizolon (2 mg/kg/dziennie) złagodził występujące objawy oraz zmniejszył niedokrwistość jednakże po odstawieniu leczenia pacjent powracał do stanu sprzed leczenia. Leczenie skojarzone sterydów z interferonem a-2a (3 MU / m ²) było stosowane u 1 pacjenta przez 6 miesięcy z rozpoznaniem BRBNS, ale uszkodzenia powróciły w chwili zatrzymania leczenia. Talidomid w dawce 100-400 mg / dobę rozwiązuje uszkodzenie dziedzicznej teleangiektazji krwotocznej przez okres do 33 miesięcy z powodu działania antyangiogenne, ale powoduje wiele skutków ubocznych. Autorzy wskazują że na podstawie wyników metaanalizy zaleca się stosowanie w pierwszej linii propranololu (dawka 2-3 mg/kg/dziennie) u niemowląt z naczyniakami co jest bardziej korzystne niż terapia sterydami. Interwencje chirurgiczne powinny być wykonywane w ostateczności. W leczeniu pacjentów z BRBNS zastosowano również sirolimus , który wykazał skuteczność w jednostkach chorobowych zbliżonych do BRBNS. Sirolimus był stosowany u niewielej liczby pacjentów z zespołem Beana więc nie można odnieść się do rokowania po zaprzestaniu stosowania sirolimusu.
NORD 2012	Terapia za pomocą związków żelaza oraz transfuzje krwi są stosowane jako leczenie zachowawcze u pacjentów z BRBNS. Zmiany skórne związane z BRBNS można leczyć za pomocą terapii laserowej, skleroterapii lub usunięcia chirurgiczne. Uszkodzenia układu pokarmowego zazwyczaj nie są usuwane. Jeśli krwawienie z przewodu pokarmowego nie prowadzi do anemii to wykonywanie transfuzji krwi nie jest konieczne. Uszkodzenia żołądkowo-jelitowe można bezpiecznie usunąć chirurgicznie, jednak jest to skomplikowane.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Sirolimus w zespole gumiatych zmian barwnikowych.

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sirolimus w leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.05.2020 r. w bazach PubMed, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 05.06.2017 r. (lub rok 2017 – w zależności od możliwości danej bazy danych), tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.434.19.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy na zespół gumiatych zmian barwnikowych (blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS);

Interwencja: sirolimus;

Komparator: nie ograniczono;

Punkty końcowe: nie ograniczono;

Typ badań: Przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne. W przypadku nie odnalezienia dowodów wyższej jakości włączane będą serie i opisy przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu (wykluczano prace dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych).

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania, z wykorzystaniem strategii uwzględnionej w opracowaniu OT.434.19.2017, odnaleziono 2 przeglądy systematyczne:

Wong 2018

Xin Lin Wong, Kevin Phan, Ana I Rodríguez Bandera, Deshan F Sebaratnam, Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review; J Paediatr Child Health. 2019 Feb;55(2):152-155. doi: 10.1111/jpc.14345. Epub 2018 Dec 18;

Bevacqua 2019

Bevacqua M, Baldo F, Pastore S, Valencic E, Tommasini A, Maestro A, Rabusin M, Arbo A, Barbi E, Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature, Paediatr Drugs. 2019 Jun;21(3):185-193. doi: 10.1007/s40272-019-00337-7

Wyniki włączonych do opracowania przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale „3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu”.

Dodatkowo, w ramach wyszukiwania odnaleziono 18 publikacji dotyczących leczenia sirolimusem pacjentów z BRBNS, w tym 10 opisów przypadków i 8 serii przypadków, których ze względu na odnalezienie dowodów wyższej jakości nie przedstawiono szczegółowo w niniejszym opracowaniu:

- opis przypadku - Silva JC, Afecto E, Rodrigues A, Pinho R, Obscure gastrointestinal bleeding in the setting of blue rubber bleb nevus syndrome with extensive small bowel involvement, Rev Esp Enferm Dig. 2020 Apr;112(4):323-324. doi: 10.17235/reed.2020.6963/2020;
- opis przypadku - Yokoyama M, Ozeki M, Nozawa A, Usui N, Fukao T, Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome, Paediatr Int. 2020 Jan;62(1):112-113. doi: 10.1111/ped.14059. Epub 2019 Dec 27;

- opis przypadku - Fernández Gil M, López Serrano P, García García E, Successful management of anemia with sirolimus in blue rubber bleb nevus syndrome: case report and update, *Rev Esp Enferm Dig.* 2019 Aug;111(8):643-647. doi: 10.17235/reed.2019.6250/2019;
- opis przypadku - Ogu UO, Abusin G, Abu-Arja RF, Staber JM, Successful Management of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (BRBNS) with Sirolimus, *Case Rep Pediatr.* 2018 Oct 8;2018:7654278. doi: 10.1155/2018/7654278. eCollection 2018;
- opis przypadku - Wang KL, Ma SF, Pang LY, Zhang MN, Hu LY, Liu MJ, Zou LP, Sirolimus alternative to blood transfusion as a life saver in blue rubber bleb nevus syndrome: A case report, *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(8):e9453. doi: 10.1097/MD.0000000000009453;
- opis przypadku - Gildener-Leapman JR, Rosenberg JB, Barmettler A, Proptosis Reduction Using Sirolimus in a Child With an Orbital Vascular Malformation and Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome, *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2017 May/Jun;33(3S Suppl 1):S143-S146. doi: 10.1097/IOP.0000000000000692;
- opis przypadku - Hachtryan LA, Kletskaya IS, Orekhova E.V, Syndrome associated with multiple venous malformations (Bean syndrome), *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 18 (3) (pp 78-87), 2019. Date of Publication: 2019.;
- opis przypadku (abstrakt konferencyjny) - Cox J, Quinn S, Cotter M, Irvine A, Common things are common, except when they're rare, *Archives of Disease in Childhood. Conference: 9th Europaediatrics Congress of Royal College of Paediatrics and Child Health. Ireland.* 104 (Supplement 3) (pp A286), 2019. Date of Publication: June 2019;
- opis przypadku (abstrakt konferencyjny) - Teufel M, Tsiflikas I, Hartleif S, Schafer J, Blue rubber bleb nevus syndrome - A rare presentation in a 4 month old boy. Blue Rubber Bleb Naevus Syndrom - Ein Seltener Fallbericht bei einem 4 Monate alten Jungen. Blue Rubber Bleb Naevus Syndrom - Ein Seltener Fallbericht bei einem 4 Monate alten Jungen, *Padiatrische Praxis.* 88 (2) (pp 227-233), 2017. Date of Publication: 2017;
- opis przypadku (abstrakt konferencyjny) - Ferrareso M.G, Angles M.V, Agustina L, Cordisco M.R, Martinez M.M, Kowalczuk A.M, Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Treatment with sirolimus, *International Journal of Dermatology. Conference: 12th International Congress of Dermatology , ICD 2017. Argentina.* 56 (11) (pp 1236-1237), 2017. Date of Publication: November 2017.;
- seria 16 przypadków (1 pacjent z BRBNS) - Bevacqua M, Baldo F, Pastore S, Valencic E, Tommasini A, Maestro A, Rabusin M, Arbo A, Barbi E, Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature, *Paediatr Drugs.* 2019 Jun;21(3):185-193. doi: 10.1007/s40272-019-00337-7; Praca ta obejmuje również przegląd literatury, który przedstawiono w rozdziale „3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu”.
- seria 4 przypadków - Zhang B, Li L, Zhang N, Zhao M, Liu Y, Wei L, Ma L, Xu Z, Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of blue rubber bleb naevus syndrome in paediatric patients, . *Clin Exp Dermatol.* 2020 Jan;45(1):79-85. doi: 10.1111/ced.14003. Epub 2019 Jun 12;
- seria 18 przypadków - Isoldi S, Belsha D, Yeop I, Uc A, Zevit N, Mamula P, Loizides AM, Tabbers M, Cameron D, Day AS, Abu-El-Hajja M, Chongsrisawat V, Briars G, Lindley KJ, Koeglmeier J, Shah N, Harper J, Syed SB, Thomson M, Diagnosis and management of children with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A multi-center case series, *Dig Liver Dis.* 2019 Nov;51(11):1537-1546. doi: 10.1016/j.dld.2019.04.020. Epub 2019 Jul 26;
- opis 2 przypadków - Kizilocak H, Dikme G, Celkan T, Sirolimus Experience in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome, *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 Mar;40(2):168-169. doi: 10.1097/MPH.0000000000001070;
- seria 48 przypadków (abstrakt konferencyjny) - Chacko A, Glover M, Sirolimus: The other side of the coin when treating children with vascular anomalies, *British Journal of Dermatology. Conference: 99th Annual Meeting of the British Association of Dermatologists. United Kingdom.* 181 (Supplement 1) (pp 148-149), 2019. Date of Publication: July 2019;
- seria 48 przypadków (abstrakt konferencyjny) - Chacko A, Mosica A, Glover M, Improving safety for pediatric patients requiring sirolimus for the management of vascular anomalies, *European Journal of Pediatric Dermatology. Conference: 18th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Dermatology, ESPD 2018. United Kingdom.* 28 (2) (pp 92-93), 2018. Date of Publication: 2018;
- seria 12 przypadków (abstrakt konferencyjny) - Isoldi S, Belsha D, Yeop I, Chongsrisawat V, Zevit N, Loizides A.M, Tabbers M, Cameron D, Day A.S, Abu-El-Hajja M, Uc A, Mike T, Ideal diagnosis and management of children with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome from a multi-centric series, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Conference: 51st Annual Meeting European Society for*

Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Switzerland. 66 (Supplement 2) (pp 129), 2018. Date of Publication: April 2018.;

- seria 120 przypadków – 5 pacjentów z BRBNS (abstrakt konferencyjny) - O'Hare M, Griewe R, Broecker K, Al-Sayegh H, Ma C, Fishman S, Adams D, Trenor C, Safety and patient-reported efficacy of sirolimus in 120 patients with vascular anomalies: A report from the lymphatic anomalies registry, Pediatric Blood and Cancer. Conference: 2018 American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2018. United States. 65 (Supplement 1) (pp S12), 2018. Date of Publication: June 2018.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono skrótowy opis badań wtórnych, które zostały odnalezione w ramach przeglądu aktualizacyjnego.

Wong 2018

CEL: Celem badania było przeprowadzenie przeglądu systematycznego dotyczącego stosowania sirolimusu w zespole gumiatych zmian barwnikowych.

METODYKA: Przegląd ten został prospektywnie zarejestrowany w międzynarodowej bazie danych PROSPERO (CRD42018092109) i przeprowadzony zgodnie z wytycznymi PRISMA. Przeszukano bazy Medline, Embase, SCOPUS, CINAHL i Google Scholar z datę odcięcia 3 czerwca 2018r. W celu zapewnienia maksymalnej czułości wykorzystano wyszukiwanie słownikowe (MeSH) i tekstowe obejmujące: blue rubber bleb naevus, bean syndrome, sirolimus i rapamycin. Dodatkowo analizowano bibliografię odnalezionych publikacji. Uwzględniano wszystkie prace dotyczące stosowania sirolimusu w BRBNS. Wykluczano artykuły opisujące pacjentów z wadami naczyniowymi bez specyfikacji podtypu. W artykułach opisujących serie przypadków bez szczegółowych informacji na temat poszczególnych pacjentów kontaktowano się z autorami w celu uzyskania szczegółów klinicznych – w żadnym przypadku się to nie udało, dlatego tych pacjentów pominięto w przeglądzie. Dane demograficzne i wyniki pacjentów przedstawiono za pomocą statystyki opisowej, obejmowało to średnią i odchylenie standardowe dla zmiennych ciągłych oraz odsetki dla zmiennych dychotomicznych. Biorąc pod uwagę brak dostępnych danych, nie można było przeprowadzić metaanalizy.

WYNIKI: Ostatecznie, po zastosowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia, włączono 17 badań (dwa przeglądy retrospektywne i 15 opisów przypadków) z łącznym udziałem 23 pacjentów. Jakość dowodów włączonych badań była niska i składała się z serii przypadków i raportów przypadków.

U wszystkich pacjentów zdiagnozowano klinicznie BRBNS (tylko u jednego pacjenta rozpoznano genetycznie heterozygotyczną mutację *de novo* (c. 2545 C>T) eksonu 15 TEK). Średni wiek populacji wynosił 10,2 lat (zakres: 1 miesiąc– 25 lat). Było 14 kobiet i 9 mężczyzn. Spośród 23 pacjentów 22 (96%) miało zmiany skórne, a 21 (91%) miało zmiany żołądkowo-jelitowe. Zmiany trzewne odnotowano u 11 (48%) pacjentów. Niedokrwistość odnotowano u 21 (91%) pacjentów.

Dawkowanie sirolimusu było bardzo zróżnicowane, co odzwierciedla szeroki zakres wieku pacjentów i niejednorodność postępowania wśród instytucji leczniczych. Niektórzy lekarze stosowali dawkę na podstawie masy ciała, a inni na podstawie powierzchni ciała. Zmiennie dostosowywano również dawkę, profilaktyka *Pneumocystis* również nie była jednorodna. Najczęściej stosowanym schematem było 1,6 mg/m²/dobę w dwóch podzielonych dawkach.

Wszyscy, z wyjątkiem jednego (ten pacjent musiał przerwać terapię po 2 miesiącach z powodu ciężkiego zakażenia tkanek miękkich), pacjenci zaobserwowali poprawę zarówno choroby skórnej, jak i żołądkowo-jelitowej. Pozytywną odpowiedź skórą, zdefiniowaną jako zmniejszenie wielkości, liczby lub turgoru wad żylnych (*venous malformations*, VM), zaobserwowano u 17 z 18 (94%) pacjentów. Jeden pacjent doświadczył całkowitego ustąpienia wszystkich zmian skórnych. Trzy publikacje nie raportowały tego wyniku, a jeden przypadek wyraźnie udokumentował brak zmian skórnych.

Pozytywną odpowiedź żołądkowo-jelitową, zdefiniowaną jako zmniejszenie krwawienia z przewodu pokarmowego lub stabilizację niedokrwistości, zaobserwowano u 21 (95%) z 22 pacjentów. Wielu pacjentów z ciężką niedokrwistością było w stanie uniezależnić się od transfuzji.

Średni czas potrzebny do zaobserwowania jakiegokolwiek znaku odpowiedzi wynosił 1,6 miesiąca (95% CI: 0,75–2,36), a średni czas leczenia wynosił 18 miesięcy (95% CI: 5,75–30,25). Większość pacjentów kontynuowała leczenie sirolimusem do daty publikacji danego artykułu. Dwóch pacjentów było w stanie przerwać leczenie bez nawrotu objawów. Trzech pacjentów, którzy zakończyli leczenie, doświadczyło nawrotu choroby i zgłoszono, że kontynuowali leczenie do czasu publikacji poszczególnych artykułów.

W analizowanej kohorcie 12 na 23 (52%) pacjentów nie zgłosiło żadnych działań niepożądanych, ośmiu zgłosiło działania niepożądane, a trzy publikacje nie raportowały działań niepożądanych. Czterech pacjentów doświadczyło zapalenia błony śluzowej, jeden zgłosił epizodyczne owrzodzenie jamy ustnej, jeden pacjent doświadczył przejściowej małopłytkowości i neutropenii, a jeden pacjent miał wzrost poziomu cholesterolu. Tylko jeden pacjent doświadczył działania niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (zakażenie tkanek miękkich po 2 miesiącach).

WNIOSKI: Wyniki przeglądu pokazują, że istnieją dowody, choć niskiej jakości, na rolę sirolimusu w leczeniu pacjentów z BRBNS. W zależności od nasilenia choroby leczenie sirolimusem można uznać za leczenie pierwszego rzutu. U wszystkich pacjentów, którzy byli w stanie tolerować leczenie sirolimusem, zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. Zdecydowana większość pacjentów wykazała poprawę skórnej objętości VM lub zmniejszenie krwawienia z przewodu pokarmowego i poprawę względem niedokrwistości. Co ważne, sirolimus jest pomocny w leczeniu VM zarówno skórnych, jak i żołądkowo-jelitowych, o lepszym profilu działań niepożądanych w porównaniu z innymi terapiami systemowymi, które były stosowane w tym wskazaniu. Wydaje się, że jest to dobrze tolerowane leczenie – 96% (22/23) pacjentów zdolnych do tolerowania leczenia przy minimalnych skutkach ubocznych. Ważne jest, że u wszystkich oprócz jednego pacjenta działania niepożądane ustąpiły po dostosowaniu dawki.

Bevacqua 2019

CEL: Celem badania było opisanie serii przypadków pacjentów z rzadkimi chorobami pediatrycznymi stosującymi rapalogi we wskazaniu off-label. Ponadto oceniono ich bezpieczeństwo i skuteczność przy przepisanych niskich dawkach. Wyniki zestawiono z przeglądem systematycznym literatury.

METODYKA: W badaniu przeszukano bazę PubMed bez zastosowania filtrów za pomocą następującej kwerendy: (Name of the disease OR synonyms) AND (sirolimus OR rapamycin OR everolimus). Do przeglądu włączono jedynie artykuły w języku angielskim dotyczące badań na ludziach. Wyszukiwanie przeprowadzono przez 4 miesiące (od listopada 2018 r. do lutego 2019 r. – zakres dotyczył wszystkich analizowanych wskazań, nie podano informacji o dacie wyszukiwania dla BRBNS). Przeprowadzono selekcję i kategoryzację odnalezionych publikacji zgodnie z klasyfikacją badań klinicznych, od opisów przypadków do badań fazy I – III. Kryteria wykluczenia były następujące: brak wzmianki o podawanej dawce, badanie w toku, brak wzmianki o skuteczności lub bezpieczeństwie pod względem poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE).

WYNIKI: Ostatecznie do przeglądu włączono 101 publikacji, z czego 7 dotyczyło pacjentów z BRBNS leczonych sirolimusem. Wszystkie 7 publikacji to opisy przypadków obejmujące łącznie 13 pacjentów, z medianą dawki ocenianego leku wynoszącą 1,2 mg/m²/dobę. Autorzy przeglądu tylko ogólnikowo wskazali, że wykazano skuteczność sirolimusu zarówno w podaniu miejscowym, jak i doustnym (wniosek był sformułowany łącznie dla sirolimusu i ewerolimusu zastosowanych u pacjentów z anomaliami naczyniowymi, w tym BRBNS); nie odnotowano SAE. Należy podkreślić, że wszystkie odnalezione w pracy Bevacqua 2019 publikacje dotyczące zastosowania Sirolimusu w BRBNS zostały zidentyfikowane w przeglądzie przeprowadzonym przez AOTMiT i są opisami przypadków, w związku z tym, zgodnie z metodyką niniejszego opracowania, odstąpiono od ich szczegółowego opisu.

WNIOSKI: Doświadczenie kliniczne autorów publikacji pokazało, że działanie przeciwproliferacyjne inhibitorów mTOR może być użyteczne w niskich dawkach w wielu scenariuszach klinicznych, nawet jeśli nie ma powiązania patogenetycznego. Chociaż stosowanie rapalogów jest uważane za skomplikowane z powodu ich wąskiego indeksu terapeutycznego, doświadczenie autorów pokazuje, że przy niskich dawkach można uzyskać odpowiednią skuteczność i doskonale bezpieczeństwo przy rzadkim występowaniu zdarzeń niepożądanych.

3.2. Podsumowanie

W ramach aktualizacji opracowania nr OT.434.19.2017 odnaleziono 2 przeglądy systematyczne dotyczące stosowania sirolimusu w zespole gumiatych zmian barwnikowych. Należy jednak mieć na uwadze, że uwzględnione w ramach tych przeglądów dowody naukowe są niskiej jakości (opisy i serie przypadków), podobnie jak dowody uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji dotyczących ocenianej technologii. Podsumowując odnalezione dowody ograniczają się do serii i opisów przypadków, brak jest badań klinicznych dotyczących stosowania sirolimusu w zespole gumiatych zmian barwnikowych. Nie odnaleziono wytycznych opisujących leczenie ocenianego wskazania, tj. zespołu gumiatych zmian barwnikowych (BRBNS).

Wyniki włączonych do opracowania aktualizacyjnego przeglądów pokazują, że istnieją dowody, choć niskiej jakości, na rolę sirolimusu w leczeniu pacjentów z BRBNS. W zależności od nasilenia choroby leczenie sirolimusem można uznać za leczenie pierwszego rzutu. U wszystkich pacjentów, którzy byli w stanie tolerować leczenie sirolimusem, zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. Zdecydowana większość pacjentów wykazała poprawę skórniego obciążenia VM lub zmniejszenie krwawienia z przewodu pokarmowego i poprawę względem niedokrwistości. Co ważne, sirolimus jest pomocny w leczeniu VM zarówno skórnych, jak i żołądkowo-jelitowych, o lepszym profilu działań niepożądanych w porównaniu z innymi terapiami systemowymi, które były stosowane w tym wskazaniu. Wydaje się, że jest to dobrze tolerowane leczenie – 96% (22/23) pacjentów zdolnych do tolerowania leczenia przy minimalnych skutkach ubocznych. Ważne jest, że u wszystkich oprócz jednego pacjenta działania niepożądane ustąpiły po dostosowaniu dawki (Wong 2018). Chociaż stosowanie rapalogów jest uważane za skomplikowane z powodu ich wąskiego indeksu terapeutycznego, doświadczenie pokazuje, że przy niskich dawkach można uzyskać odpowiednią skuteczność i doskonałe bezpieczeństwo przy rzadkim występowaniu zdarzeń niepożądanych (Bevacqua 2019).

Na podstawie pracy Wong 2018 można stwierdzić, że wszyscy, z wyjątkiem jednego (pacjent musiał przerwać terapię po 2 miesiącach z powodu ciężkiego zakażenia tkanek miękkich), pacjenci (22 na 23 pacjentów) zaobserwowali poprawę zarówno choroby skórnej, jak i żołądkowo-jelitowej. Pozytywną odpowiedź skórą, zdefiniowaną jako zmniejszenie wielkości, liczby lub turgoru VM, zaobserwowano u 17 z 18 (94%) pacjentów. Jeden pacjent doświadczył całkowitego ustąpienia wszystkich zmian skórnych. Trzy publikacje nie raportowały tego wyniku, a jeden przypadek wyraźnie udokumentował brak zmian skórnych. Pozytywną odpowiedź żołądkowo-jelitową, zdefiniowaną jako zmniejszenie krwawienia z przewodu pokarmowego lub stabilizację niedokrwistości, zaobserwowano u 21 (95%) z 22 pacjentów. Wielu pacjentów z ciężką niedokrwistością było w stanie uniezależnić się od transfuzji. Średni czas potrzebny do zaobserwowania odpowiedzi wynosił 1,6 miesiąca (95% CI: 0,75–2,36), a średni czas leczenia wynosił 18 miesięcy (95% CI: 5,75–30,25). Większość pacjentów kontynuowała leczenie sirolimusem do daty publikacji danego artykułu. Dwóch pacjentów było w stanie przerwać leczenie bez nawrotu objawów. Trzech pacjentów, którzy zakończyli leczenie, doświadczyło nawrotu choroby i zgłoszono, że kontynuowali leczenie do czasu publikacji poszczególnych artykułów. W analizowanej kohorcie 12 na 23 (52%) pacjentów nie zgłosiło żadnych działań niepożądanych, ośmiu zgłosiło działania niepożądane, a trzy publikacje nie raportowały działań niepożądanych. Czterech pacjentów doświadczyło zapalenia błony śluzowej, jeden zgłosił epizodyczne owrzodzenie jamy ustnej, jeden pacjent doświadczył przejściowej małopłytkowości i neutropenii, a jeden pacjent miał wzrost poziomu cholesterolu. Tylko jeden pacjent doświadczył działania niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (zakażenie tkanek miękkich po 2 miesiącach).

Zgodnie z raportem Agencji nr OT.434.18.2015:

„W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych odnoszących się do zespołu gumiatych zmian barwnikowych.

Odnaleziono natomiast badania pierwotne - 6 opisów przypadków, przy czym należy podkreślić, że tylko jedna z włączonych referencji jest pełnotekstową publikacją (*Yuksekkaya 2012*), dwie z nich to listy do redakcji (*Ozgonenel 2015, Ferres-Ramis 2015*), zaś 3 to abstrakty (*Cardoso 2014 Akyuz 2014, Avar 2013*). Włączenie publikacji o niskiej jakości jest ograniczeniem niniejszego raportu, należy jednak podkreślić, że analitycy Agencji włączyli wszystkie dostępne referencje. Wiek pacjentów z publikacji wyniósł: 18 lat, 1 rok (noworodek), 18 lat, 5 lat (średni wiek z grupy), 2 mies.-13 lat (zakres wieku z grupy) i 8 lat. Większość pacjentów zatem była dziećmi poniżej 18 roku życia. Należy podkreślić, że zgodnie z ChPL Rapamune: ”Ze względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.”

Czas leczenia sirolimusem wyniósł od 5 miesięcy do 24 miesięcy (w dwóch publikacjach nie był podany wcale).

Dawkowanie sirolimusu wyniosło od 0,025 mg/kg do 1,6 mg/m²/dzień (w dwóch publikacjach nie było podane wcale), stąd trudności w określeniu, jakie było rzeczywiste średnie dawkowanie, tym bardziej, że dawkowanie sirolimusu było redukowane, w niektórych doniesieniach (*Ozgonenel 2015, Ferres-Ramis 2015 Yuksekkaya*

2012). Należy podkreślić, że optymalne dawkowanie sirolimusu w ocenianym wskazaniu nie jest określone, ponieważ nie ma badań klinicznych z zastosowaniem tego leku w zespole gumiatych zmian barwnikowych, stąd nie można określić, czy dawki podane w publikacjach są optymalne.

We włączonych referencjach, terapia sirolimusem wiązała się z:

- zmniejszeniem liczby krwawień z przewodu pokarmowego (*Ozgonenel 2015, Ferres-Ramis 2015*) oraz liczby krwawień (bez podanej lokalizacji – *Cardoso 2014*),
- zmniejszeniem liczby hospitalizacji (*Akyuz 2014*),
- normalizacją poziomu hemoglobiny (*Ozgonenel 2015, Ferres-Ramis 2015*) i ustąpieniem anemii (*Yuksekkaya 2012, Cardoso 2014*),
- poprawą zmian skórnych (*Ferres-Ramis 2015, Cardoso 2014, Avar 2013, Yuksekkaya 2012*),
- zmniejszeniem liczby transfuzji (*Ferres-Ramis 2015, Avar 2013, Yuksekkaya 2012*),
- zmniejszeniem bólu, poprawą odżywienia, poprawą wydolności fizycznej (*Akyuz 2014*),
- poprawą jakość życia (*Ozgonenel 2015*),
- nie odnotowano jednak zmiany w wielkości zmian skórnych i w jamie ustnej po roku terapii (*Ozgonenel 2015*).

W zakresie bezpieczeństwa odnotowano:

- brak zdarzeń niepożądanych zwianych z lekiem (*Ozgonenel 2015*), brak zdarzeń niepożądanych (*Ferres-Ramis 2015*) i brak działań niepożądanych (*Yuksekkaya 2012*), dobrą tolerancję (*Cardoso 2013*),
- hiperlipidemię, afty, efekty uboczne lekkiego stopnia (*Akyuz 2014*),
- krwawe stolce oraz nowe zmiany na skórze i w ustach, które wystąpiły po przerwaniu terapii sirolimusem (*Yuksekkaya 2012*).

Zgodnie z raportem Agencji nr OT.434.19.2017:

„Uwzględnione w niniejszym opracowaniu opisy przypadków obejmują 12 pacjentów, głównie pediatrycznych w wieku od 15 miesięcy do 16 lat, a także dwie osoby dorosłe w wieku 18 i 19 lat. Należy podkreślić, że zgodnie z ChPL Rapamune „ze względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży”.

Czas terapii sirolimusem obejmował od 3 miesięcy do ponad 4 lat. Dawkowanie było zależne od masy/powierzchni ciała; w przedstawionych badaniach uwzględniono takie dawki jak 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,8 mg/m², 1,6 mg/m². W niektórych badaniach opisano, że dawka leku była dostosowywana względem poziomu leku w surowicy. Według ChPL Rapamune, dawkę należy dobrać indywidualnie tak, aby minimalne stężenia sirolimusu we krwi pełnej, oznaczone przed podaniem następnej dawki (ang. *trough level*), mieściły się w zakresie od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). W przypadku dawki podtrzymującej należy dostosować dawkę tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml.

Zgodnie z włączonymi do niniejszego przeglądu opisami przypadków zastosowanie sirolimusu u pacjentów z BRBNS przyczyniło się do poprawy w zakresie:

- poziomu hemoglobiny/anemii (*Aksu 2017, Akyuz 2017, Dhoble 2016, Abusin 2015, Lybecker 2016, Salloum 2016*),
- jakości życia (*Aksu 2017, Salloum 2016*),
- rozmiaru, liczby i/lub wrażliwości zmian naczyniowych (*Aksu 2017, Akyuz 2017, Cardoso 2016, Gildener-Leapman 2016, Salloum 2016, Lybecker 2016*),
- astenii (*Cardoso 2016*),
- wyników badań hematologicznych (*Akyuz 2017*),
- bólu (*Akyuz 2017, Lybecker 2016*),
- krwawień z układu pokarmowego (*Akyuz 2017, Dhoble 2016, Abusin 2015, Cardoso 2016*),
- konieczności przeprowadzania transfuzji (*Salloum 2016, Abusin 2015, Lybecker 2016*),
- poziomu fibrynogenu u pacjenta z koagulopatią (*Salloum 2016*).

W jednej pracy (*Aksu 2017*) nie odnotowano wpływu ocenianego leku na rozmiar i liczbę naczyniowych zmian skórnych i mózgowych.

W większości przedstawionych badań nie raportowano zdarzeń niepożądanych związanych z terapią sirolimusem (Akyuz 2017, Cardoso 2016, Gildener-Leapman 2016, Abusin 2015, Warner 2015, Lybecker 2016) lub stwierdzono minimalne efekty uboczne (Salloum 2016). W publikacji Aksu 2017 skutkiem ubocznym stosowania sirolimusu były wrzody w błonie śluzowej jamy ustnej pokryte białym nalotem.

Podsumowując, wyniki analizy klinicznej opracowania AOTMiT-OT-434-18/2015 oraz niniejszej aktualizacji wskazują, że terapia sirolimusem jest skuteczna w leczeniu BRBNS w zakresie m.in. redukcji krwawień, zmian naczyniowych i zwiększenia poziomu hemoglobiny (w dwóch publikacjach wskazano również na poprawę jakości życia) przy braku lub minimalnych skutkach ubocznych leczenia. Należy jednak podkreślić, że głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość (opisy przypadków) i mała liczba dowodów naukowych przy jednoczesnym braku badań klinicznych. Na dzień aktualizacji wyszukiwania całość dowodów obejmuje 15 opisów przypadków/serii przypadków, które obejmują tylko 24 pacjentów z ocenianym wskazaniem, głównie osoby niepełnoletnie. Z uwagi na powyższe, niezbędne są dalsze badania prospektywne w celu oceny długofalowego efektu i profilu bezpieczeństwa, a także w celu określenia czasu trwania terapii sirolimusem w tej grupie pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL Rapamune

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH). Częstość występowania każdego z działań niepożądanych może się zwiększać wraz ze wzrostem stężenia minimalnego sirolimusu we krwi”.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bevacqua 2019	Bevacqua M, Baldo F, Pastore S, Valencic E, Tommasini A, Maestro A, Rabusin M, Arbo A, Barbi E, Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature, Paediatr Drugs. 2019 Jun;21(3):185-193. doi: 10.1007/s40272-019-00337-7
Wong 2018	Xin Lin Wong, Kevin Phan, Ana I Rodríguez Bandera, Deshan F Sebaratnam, Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review; J Paediatr Child Health. 2019 Feb;55(2): 152-155. doi: 10.1111/jpc.14345. Epub 2018 Dec 18;
Pozostałe publikacje	
ChPL Rapamune	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_pl.pdf
Raport Agencji nr OT.434.19.207	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/083/RPT/083_RPT_OT.434.19.2017_off_la_bel_Sirolimusum_ZGZB_17.07.06.pdf
Raport Agencji nr OT.434.18.2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/104/RPT/AOTM_OT_434_18_Syrolimus_ze_sp_gumiastych_zmian.pdf

5. Załączniki

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

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus								
Rapamune, 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	984,04	1020,77	1010,30	1018,30	ryczałt	5,67

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.05.2020 r.)

L. p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept]	111
2	Blue rubber bleb nevus[Title/Abstract]	358
3	Bean syndrome[Title/Abstract]	22
4	BRBNS[Title/Abstract]	102
5	blue rubber-bleb nevus[Title/Abstract]	358
6	(((((("Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept]) OR Blue rubber bleb nevus[Title/Abstract]) OR Bean syndrome[Title/Abstract]) OR BRBNS[Title/Abstract]) OR blue rubber-bleb nevus[Title/Abstract]	397
7	"Sirolimus"[Mesh]	19782
8	Sirolimus[Title/Abstract]	7811
9	Rapamycin[Title/Abstract]	28564
10	I-2190A[Title/Abstract]	1
11	I 2190A[Title/Abstract]	1
12	I2190A[Title/Abstract]	0
13	AY 22-989[Title/Abstract]	5
14	AY 22 989[Title/Abstract]	5
15	AY 22989[Title/Abstract]	2
16	Rapamune[Title/Abstract]	119
17	(((((("Sirolimus"[Mesh]) OR Sirolimus[Title/Abstract]) OR Rapamycin[Title/Abstract]) OR I-2190A[Title/Abstract]) OR I 2190A[Title/Abstract]) OR I2190A[Title/Abstract]) OR AY 22-989[Title/Abstract]) OR AY 22 989[Title/Abstract]) OR AY 22989[Title/Abstract]) OR Rapamune[Title/Abstract]	41140
18	(((((("Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept]) OR Blue rubber bleb nevus[Title/Abstract]) OR Bean syndrome[Title/Abstract]) OR BRBNS[Title/Abstract]) OR blue rubber-bleb nevus[Title/Abstract]) AND ((((((("Sirolimus"[Mesh]) OR Sirolimus[Title/Abstract]) OR Rapamycin[Title/Abstract]) OR I-2190A[Title/Abstract]) OR I 2190A[Title/Abstract]) OR I2190A[Title/Abstract]) OR AY 22-989[Title/Abstract]) OR AY 22 989[Title/Abstract]) OR AY 22989[Title/Abstract]) OR Rapamune[Title/Abstract]	24

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 07.05.2020 r.)

L. p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp blue rubber bleb nevus/	290
2	blue rubber bleb nevus.ab,kw,ti.	367
3	blue rubber bleb naevus.ab,kw,ti.	57
4	Bean syndrome.ab,kw,ti.	33
5	blue rubber bleb syndrome.ab,kw,ti.	11
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	518
7	exp rapamycin/	51633
8	rapamycin.ab,kw,ti.	37530
9	Sirolimus.ab,kw,ti.	14474
10	rapamune.ab,kw,ti.	229
11	I-2190A.ab,kw,ti.	1
12	I 2190A.ab,kw,ti.	1
13	I2190A.ab,kw,ti.	0
14	AY 22-989.ab,kw,ti.	0
15	AY 22 989.ab,kw,ti.	0
16	AY 22989.ab,kw,ti.	1
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	71644
18	6 and 17	65

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 07.05.2020 r.)

L. p.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	blue rubber bleb	2
2	Bean syndrome	71
3	#1 OR #2	73
4	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2452
5	Sirolimus	3821
6	Rapamycin	1648
7	Rapamune	191
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1831
9	#3 AND #8	0