



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sirolimus
we wskazaniu:
angiomatoza

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

Opracowanie nr: OT.4321.66.2019
(Aneks do opracowania nr: OT.434.16.2017)

Data ukończenia: 14.04.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: 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
Siła rekomendacji:.....	5
Poziom dowodów:.....	5
A (silne): silne przekonanie o sile dowodów.....	5
B (umiarkowane): umiarkowane przekonanie o sile dowodów	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.4. Wyniki przeglądu systematycznego Freixo 2020.....	12
3.5. Podsumowanie	14
4. Źródła	15
5. Załączniki	16
5.1. Wykaz leków zawierających sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji.....	16
5.3. Opis skali oceny nasilenia objawów choroby wykorzystanej w badaniu Ozeki 2019	18

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.434.16.2017. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 132/2017 (nr w BIP 66/2017) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sirolimus w postaci doustnej we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: angiomatoza.

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.

Dodatkowo należy wskazać, że od czasu publikacji raportu nr OT.434.16.2017 wskazania rejestracyjne leku Rapamune, czyli jedyne produktu leczniczego zawierającego sirolimus dopuszczonego do obrotu na rynku polskim, zostały poszerzone o leczenie sporadycznej limfangioleiomiomatozy z umiarkowaną chorobą płuc lub pogarszającą się czynnością płuc. Wskazanie to nie jest jednak tożsame z ocenianym, w związku z czym nie wpływa na zasadność przeprowadzenia niniejszej oceny.

Źródło: OT.434.16.2017, ChPL Rapamune, Swank 1989, Howat 1987, Glasgow 2008

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 2 kwietnia 2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Flebologiczne ([http://ptf.org.pl/wytyczne - dostep otwarty-s-72-2-0.htm](http://ptf.org.pl/wytyczne-dostep-otwarty-s-72-2-0.htm)), Polskie Towarzystwo Angiologiczne (<https://angio.pl/>),
- światowe: Trip (<https://www.tripdatabase.com/>), Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>), International Society for the Study of Vascular Anomalies (<https://www.issva.org/>), International Union of Phlebology (<http://www.uip-phlebology.org/uip-consensus-documents/>), International Union of Angiology (<https://www.angiology.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: angiomatosis, vascular malformation, vascular anomalies.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedne japońskie rekomendacje Mimura 2017 przygotowane w celu określenia optymalnego leczenia naczynek i malformacji naczyniowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>Mimura 2017 (Japonia) Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą optymalnego leczenia naczynek i malformacji naczyniowych, przede wszystkim zaś wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AVM – arteriovenous malformation - malformacje tętniczo-żyłne, • VM - venous malformation - malformacje żyłne, • CM – capillary malformation - malformacje kapilarne (włosowate), • LM - lymphatic malformation - malformacje limfatyczne, • infantile hemangioma – naczyniaki niemowlęce. <p>Podstawowe leczenie malformacji naczyniowych i naczynek opiera się na szeregu interwencji nefarmakologicznych, takich jak: terapia laserowa, embolizacja, skleroterapia czy zabiegi chirurgiczne.</p> <p>Leczenie farmakologiczne występuje w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bolesne malformacje żyłne – (Painful venous malformation) – doustna aspiryna oraz niskocząsteczkowe heparyny [2, D]; 2. Naczyniaki niemowlęce (Infantile hemangiomas) – terapia I linii: doustny propranolol [1, A] podawany pod ścisłym monitorowaniem; 3. Wrzody w przypadku naczynek niemowlęcych (ulcer formation in infantile hemangioma): <ul style="list-style-type: none"> • propranolol [2, C] • miejscowe antybiotyki (mupirocin, sodium fusidate, sisomicin or metronidazole) [2, D] • steroidy (np. prednisolon) [2, D] <p>U pacjentów z anomaliimi limfatycznymi lub chorobą Gorhama-Stouta mogą wystąpić oporny wysięk opłucnowy i osierdziowy oraz zaburzenia oddychania. Stosowane leczenie to zabieg chirurgiczny, radioterapia, skleroterapia, terapia żywieniowa lub farmakoterapia, jednak obecnie nie ma skutecznej terapii, której zastosowanie poparte byłoby wysokiej jakości dowodami [2D]. W wytycznych wskazano na doniesienia dotyczące stosowania następujących leków: interferon (IFN)-alfa, propranolol, leki przeciwnowotworowe (np. winkrystyna), bisfosfoniany, oktreotydy, steroidy, sirolimus i niskocząsteczkowe heparyny. Zwrócono uwagę, że mimo opisu przypadków odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, ocena skuteczności poszczególnych terapii jest utrudniona ze względu na częste stosowanie terapii skojarzonej.</p> <p>Dodatkowo w przypadku wystąpienia wodobrzusza (puchliny brzusznej) można stosować oktreotydy [2, D].</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 - silna rekomendacja 2 – słaba rekomendacja</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> A (silne): silne przekonanie o sile dowodów B (umiarkowane): umiarkowane przekonanie o sile dowodów C (słabe): ograniczone przekonanie o sile dowodów D (bardzo słabe): bardzo słabe przekonanie o sile dowodów</p>

Odnalezione wytyczne Mimura 2017 wskazują szereg interwencji farmakologicznych możliwych do zastosowania w zależności od rodzaju malformacji naczyniowych. Stosowanie sirolimusu, jak również interferonu (IFN)-alfa, propranololu, leków przeciwnowotworowych (np. winkrystyna), bisfosfonianów, oktreotydu, steroidów i niskocząsteczkowych heparyn wymieniono w przypadku chorych z anomaliami limfatycznymi lub chorobą Gorhama-Stouta, u których występuje oporny wysięk opłucnowy i osierdziowy oraz zaburzenia oddychania. Zwrócono jednak uwagę, że mimo opisu przypadków odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, ocena skuteczności poszczególnych terapii jest utrudniona ze względu na częste stosowanie terapii skojarzonej.

Należy mieć na uwadze, że przedstawione wyżej informacje dotyczą wskazania szerszego niż oceniane.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. 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 angiomatozy. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 kwietnia 2020 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 10 maja 2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.434.16.2017. Ze względu na brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ze wskazaniem określonym jako angiomatoza, podobnie jak we wspomnianym raporcie zdecydowano się włączyć badania dot. populacji szerszej niż oceniana, tzn. chorych z anomaliami naczyniowymi. Zdecydowano nie włączać badań dotyczących populacji ze wskazaniami stanowiącymi anomalie naczyniowe, które są jednak wyszczególnione jako osobne wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających sirolimus zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r., tj. zespół gumiatycznych zmian barwnikowych, zespół Klippela-Trénaunaya, limfangioleiomiomatoza.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z anomaliami naczyniowymi.

Interwencja: sirolimus w postaci doustnej.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA: ze względu na fakt, że do przeglądu przeprowadzonego w raporcie nr OT.434.16.2017 włączono m.in. dwa badania prospektywne, zdecydowano, że w ramach niniejszego opracowania nie zostaną włączone badania z niższego poziomu wiarygodności – tj. włączano przeglądy systematyczne lub badania kliniczne przeprowadzone w sposób prospektywny. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook włączano przeglądy systematyczne przeprowadzone co najmniej w dwóch bazach, w tym MEDLINE.

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

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

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono dwa jednoramienne prospektywne badania pierwotne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu chorych z malformacjami naczyniowymi:

- Hammer 2018 – jednośrodkowe prospektywne badanie II fazy przeprowadzone w populacji chorych z rozległymi lub złożonymi malformacjami naczyniowymi wolnoprzepływowymi;
- Ozeki 2019 – jednośrodkowe prospektywne badanie przeprowadzone w populacji chorych z malformacjami limfatycznymi.

Ponadto, zdecydowano o dodatkowym przedstawieniu wyników opracowania wtórnego Freixo 2020, które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszego opracowania ze względu na przeprowadzenie przeglądu literatury tylko w bazie MEDLINE. Jest to jednak najnowsze badanie wtórne odnalezione przez analityków Agencji, które w sposób kompleksowy przedstawia szereg dowodów naukowych dotyczących rozpatrywanego zagadnienia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ozeki 2019 <u>Źródło finansowania:</u>	Jednośrodkowe, prospektywne badanie jednoramienne.	<u>Kryteria włączenia:</u> • potwierdzona diagnoza: torbielowatej malformacji limfatycznej (CLM)	<u>Pierwszorzędowy:</u> • wskaźnik odpowiedzi radiologicznej (radiologiczna

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Nobelpharma	<p><u>Interwencja:</u> Sirolimus w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z powierzchnią ciała $\geq 1,0 \text{ m}^2$ – 2 mg/dzień, • pacjenci z powierzchnią ciała $< 1,0 \text{ m}^2$ – 1 mg/dzień, • pacjencie niemogący połykać tabletek: pokruszone tabletki w dawce $1,6 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$. <p>Dawkę dostosowywano tak, aby najniższy poziom stężenia sirolimusu we krwi wynosił 5-15 ng/ml.</p> <p>Wszystkim pacjentom podawano sulfametoksazol/tri metoprim w celu zapobiegania zapalenia płuc wywołwanego przez <i>Pneumocystis</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 mies.</p>	<p>umiejscowionej na głowie, szyi, klatce piersiowej, w jamie otrzewnej lub przestrzeni zaotrzewnowej, anomalii limfatycznej rozsianej (GLA), choroby Gorhama i Stouta (GSD) lub anomalii określanej jako central conductive lymphatic anomally (CCLA).</p> <p>Powyższe choroby zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CLM: pojedyncze lub wiele torbielowatych malformacji limfatycznych, - KLA (limfangiomatoza Kaposiego, podtyp GLA): obecność wielu rozległych zmian limfatycznych z ogniskami komórek wrzecionowatych potwierdzonymi badaniem patologicznym; - GSD: występowanie ubytków w istocie zbitiej kości i/lub postępującej resorpcji kości; - GLA: wiele rozległych zmian limfatycznych, w których w badaniu patologicznym nie potwierdzono ognisk komórek wrzecionowatych i nie stwierdzono postępującej osteolizy; - CCLA: występowanie anomalii w obrębie głównych kanałów limfatycznych potwierdzone badaniem radiologicznym. <ul style="list-style-type: none"> • obecność ≥ 1 zmiany mierzalnej za pomocą MRI; • obecność schorzenia/objawów związanej z ww. chorobami o dużym nasileniu, wymagającym zastosowania terapii układowej (krwawienie, przewlekły ból, nawracające zapalenie tkanki łącznej, owrzodzenie, zajęcie narządów trzewnych i/lub kości, możliwy wpływ na funkcje innych organów, w tym oka, dróg oddechowych, ucha). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyte leczenie chirurgiczne (resekcja, skleroterapia, leczenie wewnątrznaczyniowe) lub farmakologiczne (sterydy, interferon, ziołolecznictwo, chemioterapeutyki) ocenianej zmiany w przeciągu 8 tygodni od zakwalifikowania do badania lub brak możliwości wykluczenia efektu wcześniejszego leczenia; • aktywna infekcja wymagająca leczenia układowego; • niekontrolowana cukrzyca, • nadciśnienie, • hiperlipidemia, • przewlekła choroba wątroby lub nerek; • schorzenia związane z niedoborem odporności, np. zakażenie wirusem HIV. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 20 CLM: 5 KLA: 3</p>	<p>ocena objętościowa docelowej zmiany) po 6 mies. leczenia, definiowany jako stosunek liczby pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź całkowitą lub częściową do ogólnej liczby pacjentów.</p> <p>Kryteria odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź całkowita (CR): całkowity zanik zmian; - odpowiedź częściowa (PR): $\geq 20\%$ redukcja objętości zmiany; - progresja choroby (PD): $\geq 20\%$ wzrost objętości zmiany; - stabilna choroba (SD): rozrost lub redukcja zmiany niewystarczające do zakwalifikowania jako PR lub PD. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik odpowiedzi radiologicznej po 3 mies. leczenia; • zmiana w ocenie natężenia objawów choroby po 6 mies. leczenia (wykorzystano skalę do oceny zmian naczyń krwionośnych, opis w załączniku, rozdział 5.3.); • ocena jakości życia przed rozpoczęciem leczenia i po 6 mies. leczenia za pomocą następujących kwestionariuszy PedsQL 4.0 Generic Core Scales u osób < 25 r.ż. oraz FACT-G u osób > 25 r.ż.; • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		GLA: 3 GSD: 6 CCLA: 3 <u>Wiek pacjentów:</u> średnia 16,0 lat (zakres: 2 tyg. – 55 lat)	
Hammer 2018 <u>Źródło finansowania:</u> grant Fonds de la Recherche Scientifique	Jednośrodkowe, prospektywne badanie jednoramienne II fazy. <u>Interwencja:</u> Sirolimus w dawce: <ul style="list-style-type: none"> • dzieci < 12 r.ż. – 0,8 mg/m² w postaci roztworu, 2x dziennie; • pacjenci ≥ 12 r.ż. – 2 mg/dzień w postaci tabletki. Po 1 tyg. leczenia dawkowanie dostosowywano tak, aby stężenie sirolimusu we krwi wyniosło od 10 do 15 ng/ml. <u>Okres obserwacji:</u> 12 mies. (dot. ocenianych punktów końcowych, zamierzony całkowity okres obserwacji wynosi 5 lat) Leczenie przerywano, jeżeli po 3 mies. nie zaobserwowano żadnych korzyści.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • obecność objawowych wolnoprzepływowch malformacji naczyń opornych na standardowe leczenie, takie jak skleroterapia i/lub resekcja. Rozpatrywano następujące objawy: przewlekły ból, ograniczenia w funkcjonowaniu, nawracające infekcje, sączenie, krwawienie i/lub nieprawidłowości w krzepnięciu krwi. • prawidłowa funkcja wątroby, szpiku i nerek; • stan sprawności wg skali Karnofsky'ego ≥ 50. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • resekcja i/lub skleroterapia w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania; • wcześniejsze stosowanie inhibitora mTOR; • obecność poważnej i/lub niekontrolowanej choroby współistniejącej; • jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4. <u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 19 LM: 6 GLA: 2 VM: 7 CVM: 1 KTS: 2 PHTS: 1 <u>Wiek pacjentów:</u> mediana 15 lat (zakres: 3 lata – 64 lata) <u>Liczba pacjentów poddanych ocenie po 12 mies. obserwacji:</u> 16	W publikacji Hammer 2018 pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu po 12 mies. <u>Kryteria odpowiedzi:</u> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź całkowita (CR): całkowity zanik zmian (kliniczny i/lub radiologiczny), zanik objawów i normalizacja jakości życia; - odpowiedź częściowa (PR): ≥ 20% redukcja rozmiaru zmiany (kliniczna i/lub radiologiczna, poprawa w zakresie objawów i/lub jakości życia); - brak odpowiedzi (AR): progresja choroby (wzrost rozmiaru zmiany, pogorszenie objawów i jakości życia) lub stabilna choroba (redukcja rozmiaru zmiany o <20% i brak poprawy w zakresie objawów i jakości życia). Jakość życia oceniano za pomocą następujących kwestionariuszy: <ul style="list-style-type: none"> - dorośli: zmodyfikowany kwestionariusz MOS SF-36; - dzieci: PedsQL; Do oceny nasilenia bólu wykorzystano 10-stopniową skalę: VAS u dorosłych i skalę opartą o różne wyrazy twarzy u dzieci. W obu przypadkach 0 oznacza brak bólu, 10 – znaczny ból. Ponadto stosowano kwestionariusz samooceny nasilenia objawów wypełniany przez pacjentów i/lub rodziców, gdzie 0% oznacza brak zmian, a 100% brak objawów.

CCLA – ang. central conductive lymphatic anomaly; CLM – ang. cystic lymphatic malformation, torbielowata malformacja limfatyczna; CVM – ang. capillary venous malformation, malformacja kapilarno-żylna; FACT-G – Functional Assessment of Cancer Therapy-General; GLA – ang. generalized lymphatic malformation, anomalia limfatyczna rozsiana; GSD – ang. Gorham-Stout disease, choroba Gorhama i Stouta; KLA – ang. Kaposiform lymphangiomatosis, limfangiomatoza Kaposiego; KTS – ang. Klippel-Trenaunay syndrome, zespół Klippel-Trenaunaya; LM – ang. lymphatic malformation, malformacje limfatyczne; MOS SF-36 – Medical Outcomes Study 36-Item Short Form; PedsQL – Pediatric Quality of Life Inventory; PHTS – ang. PTEN (phosphatase and tensin homolog gene) hamartoma tumour syndrome, zespoły guzów hamartomatycznych związane z mutacjami PTEN

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Jakość życia

Wyniki dot. oceny jakości życia pacjentów leczonych sirolimusem dostępne były dla obu włączonych badań.

W przypadku badania Ozeki 2019 wyniki przedstawiono za pomocą danych ciągłych, tj. wskazując medianę wyniku oceny jakości życia przed i po leczeniu oraz szacując wartość p na podstawie testu statystycznego porównującego te wartości. Zgodnie z opisem metodyki badania jakości życia pacjentów < 25 r.ż. oceniano za pomocą kwestionariusza PedsQL 4.0, natomiast w przypadku chorych > 25 r.ż. wykorzystywano kwestionariusz FACT-G.

PedsQL składa się z 4 domen, oceniających funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne oraz funkcjonowanie w szkole (łącznie 23 oceniane elementy) i jest dedykowany dzieciom i nastolatkom w wieku od 2. do 18 r.ż. Ocena dokonywana jest równoległe przez dziecko (≥ 5. r.ż.) i rodzica. Wynik zawiera się w skali od 0 do 100, gdzie wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia.

FACT-G jest kwestionariuszem, w którym ocenie podlega jakość życia pacjentów onkologicznych – liczba ocenianych elementów zależy od wersji kwestionariusza (nie wskazano w publikacji Ozeki 2019). Wynik kwestionariusza FACT-G zawiera się w skali od 0 do ponad 100 (górna granica zależy od wersji kwestionariusza), gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, jednak zgodnie z odnalezionymi informacjami istnieje możliwość przeskalowania wyniku do zakresu od 0 do 100.

W publikacji Ozeki 2019 nie wskazano, czy wyniki uzyskane w kwestionariuszu FACT-G przeskalowano. Niemniej, wartości dla populacji ogółem zostały przedstawione w postaci mediany – wygenerowanie jednego wyniku dla całej populacji wskazuje, że taki zabieg mógł zostać przeprowadzony. Ze względu na takie przedstawienie wyniku niemożliwe jest również określenie minimalnej istotnej klinicznie różnicy.

Tabela 3. Wyniki oceny jakości życia pacjentów w badaniu Ozeki 2019

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	N	Wartość początkowa mediana (zakres)	Wartość końcowa mediana (zakres)	Wartość p
Ozeki 2019	6 mies.	Ogółem	20	58,1 (17,4 – 94,6)	77,3 (7,7 – 91,3)	0,0129
		Pacjenci z PR	10	58,1 (17,4 – 84,7)	76,2 (51,1 – 91,3)	0,0117
		Pacjenci z SD	10	63,3 (23,9 – 94,6)	79,8 (7,7 – 91,3)	0,3828

PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilna choroba

W publikacji Hammer 2018 wyniki dot. oceny jakości życia zaprezentowano za pomocą danych katégorycznych, wskazując liczbę osób, u których nie zaobserwowano poprawy jakości życia, wystąpiła umiarkowana poprawa jakości życia lub odnotowano zdecydowaną poprawę jakości życia. W publikacji nie wskazano jakie kryteria przyjęto dla poszczególnych kategorii.

Tabela 4. Wyniki oceny jakości życia pacjentów w badaniu Hammer 2018

Badanie	Zmiana jakości życia	Okres obserwacji	N	n (%)
Hammer 2018	Brak poprawy	12 mies.	16	0 (0,0)
	Umiarkowana poprawa			6 (37,5)
	Zdecydowana poprawa			10 (62,5)

Powyższe wyniki wskazują na poprawę jakości życia pacjentów z anomaliami naczyniowymi po zastosowaniu sirolimusu. W przypadku badania Ozeki 2019 IS wzrost jakości życia względem początku badania zaobserwowano w przypadku populacji ogółem, jak również u chorych, u których stwierdzono wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie sirolimusem.

Ocena nasilenia objawów choroby

W obu włączonych badaniach przeprowadzono ocenę nasilenia objawów choroby. Jednakże mimo opisanej w ramach metodyki oceny nasilenia objawów za pomocą kwestionariusza samoewaluacji w badaniu Hammer 2018, nie przedstawiono wyników tej oceny. W publikacji dostępne są natomiast następujące informacje odnośnie zmiany nasilenia poszczególnych objawów choroby:

- wskaźnik poprawy ogółem oszacowano na 100%, wskazując przy tym, że wszyscy pacjenci (N=16) doświadczyli poprawy w zakresie mobilności lub funkcjonowania poszczególnych narządów, redukcji

bólu, krwawienia lub sączenia, redukcji lub ustąpienia infekcji. Poprawa wystąpiła w okresie 3 mies. od rozpoczęcia leczenia i utrzymała się do momentu końcowej oceny (12 mies.);

- wskaźnik odpowiedzi klinicznej dotyczący poprawy w zakresie widocznych zmian naczyniowych wyniósł 78% (poprawę zaobserwowano u 11 pacjentów, brak danych odnośnie wyjściowej liczby pacjentów z widocznymi zmianami naczyniowymi);
- w zakresie oceny bólu zaobserwowano poprawę u wszystkich pacjentów poddanych ocenie (N=10): mediana oceny w skali VAS bólu ciągłego zmniejszyła się z 6 do 2. Uzyskano również IS różnicę w medianie częstości występowania przełomów bólowych z 5/miesiąc przed leczeniem do 1/miesiąc po rozpoczęciu terapii sirolimusem ($p=0,001$);
- w zakresie krwawienia, obserwowanego na początku badania u 4 chorych, znaczącą redukcję uzyskano u 3 pacjentów, natomiast całkowite ustąpienie u jednego z nich;
- zaobserwowano poprawę u 8/8 chorych (100%) z objawami koagulopatii. U wszystkich doszło do redukcji poziomu D-dimerów po 3 mies. leczenia ($p=0,012$), efekt ten utrzymał się do końca obserwacji. Należy zaznaczyć, że 3 z 11 pacjentów ze zmianami żylnymi nie ukończyło badania i nie zostało poddanych obserwacji po 12 mies. terapii sirolimusem;
- w ocenie radiologicznej zaobserwowano następujące zmiany w zależności od techniki wykonania badania:
 - T2-MRI: redukcja rozmiaru zmian u 7/16 chorych (43,7%), powiększenie się rozmiaru zmian mimo poprawy klinicznej odnotowano u 3/16 pacjentów (18,8%);
 - ITK-SNAP₃₋₀: u 8/9 pacjentów poddanych badaniu tą techniką (88,9%) wystąpiła redukcja malformacji, u żadnego pacjenta nie zaobserwowano zwiększenia objętości zmiany.

W badaniu Ozeki 2019 w celu oceny nasilenia objawów choroby wykorzystano kwestionariusz do oceny zmian naczyń krwionośnych, który został przedstawiony w załączniku – rozdział 5.3. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wyniki oceny natężenia objawów choroby w badaniu Ozeki 2019

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	N	Wartość początkowa mediana (zakres)	Wartość końcowa mediana (zakres)	Wartość p
Ozeki 2019	6 mies.	Ogółem	20	8,0 (3 – 20)	5,0 (1 – 20)	0,0029
		Pacjenci z PR	10	8,0 (3 – 13)	4,5 (1 – 7)	0,0020
		Pacjenci z SD	10	6,5 (3 – 20)	5,5 (1 – 20)	0,4375

Zgodnie z wynikami badania Ozeki 2019 zastosowanie sirolimusu było związane z IS zmniejszeniem nasilenia objawów choroby w przypadku populacji ogółem oraz chorych, u których stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie.

W obu badaniach raportowano ponowne zaostrzenie objawów w przypadku odstawienia sirolimusu u niektórych pacjentów.

W publikacji Ozeki 2019 podano informację, że w momencie redagowania artykułu 30% chorych (6/20) nie kontynuowało terapii sirolimusem ze względu na pogorszenie objawów lub brak poprawy. Średni czas trwania terapii osiągnął 12,5 mies. (zakres: 6 – 30 mies.). W przypadku badania Hammer 2018 odnaleziono informację o 13 chorych kontynuujących terapię (do badania włączono 19 pacjentów, po upływie 12 mies. ocenie poddano 16 badanych) – okres obserwacji zawierał się w zakresie od 15 mies. do 48 mies.

Odpowiedź na leczenie

We włączonych badaniach przyjęto różne definicje odpowiedzi na leczenie. W badaniu Ozeki 2019 ograniczono się do kryteriów radiologicznych, natomiast w badaniu Hammer 2018 kryteria odpowiedzi odwoływały się również do oceny klinicznej i zmian w jakości życia. Szczegóły zostały przedstawione w Tabeli 2. Wyniki badań w tym zakresie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wyniki badań Ozeki 2019 i Hammer 2018 – odpowiedź na leczenie

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Okres obserwacji	N	n (%)
Ozeki 2019	CR	3 mies.	20	bd
	PR			7 (35,0)
	SD			bd

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Okres obserwacji	N	n (%)
	PD	6 mies.	20	bd
	CR			0 (0,0)
	PR			10 (50,0)
	SD			10 (50,0)
	PD			0 (0,0)
Hammer 2018	CR	12 mies.	16	0 (0,0)
	PR			16 (100,0)
	AR			0 (0,0)

AR – stabilna choroba/progresja choroby; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilna choroba; PD – progresja choroby

W żadnym z włączonych badań nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Częściowa odpowiedź wystąpiła u wszystkich chorych leczonych w badaniu Hammer 2018 oraz połowy pacjentów z badania Ozeki 2019. Jak podano w publikacji Ozeki 2019, uwzględnienie zmiany oceny nasilenia objawów i jakości życia jako kryterium odpowiedzi powoduje wzrost wskaźnika odpowiedzi częściowej do 70% (14/20).

Autorzy publikacji Ozeki 2019 wskazali, że mimo braku radiologicznych oznak progresji choroby, u 2/20 pacjentów doszło do zaostrzenia objawów i w konsekwencji do zgonu.

Ocena bezpieczeństwa

W publikacji Ozeki 2019 podano informację, że działania niepożądane wystąpiły u 16/20 chorych (80,0%) i obejmowały: zapalenie błony śluzowej żołądka, infekcje i hiperlipidemię. Infekcje 3. stopnia (górnych dróg oddechowych, zapalenie tkanki łącznej i zapalenie płuc) wystąpiły u 3 chorych, jednak u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia. Oceniono, że sirolimus był dobrze tolerowany.

Podobnej oceny dokonali autorzy publikacji Hammer 2018 – również stwierdzono dobrą tolerancję terapii sirolimusem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3. stopnia było zapalenie błon śluzowych, które spowodowało całkowite przerwanie leczenia u 2 pacjentów. Ból głowy, wysypka skórna, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie i biegunka były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 1. i 2. stopnia. Chwilowe przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych 1. i 2. stopnia wystąpiło u 3 chorych. Ponadto w badaniu Hammer 2018 odnotowano nawrót raka podstawnokomórkowego po roku terapii, który został wyleczony poprzez resekcję bez konieczności przerywania terapii sirolimusem. Po 34 mies. leczenia sirolimusem u jednego pacjenta zdiagnozowano rozlanego chłoniaka z dużych komórek B, który został uznany za niezwiązany z leczeniem.

3.4. Wyniki przeglądu systematycznego Freixo 2020

Przegląd Freixo 2020 został dodatkowo włączony do niniejszego opracowania. Charakterystykę jego metodyki, jak również jego wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka i wyniki przeglądu Freixo 2020

Badanie	Metodyka	Wyniki
Freixo 2020 Źródło finansowania: brak finansowania	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> RCT, prospektywne i retrospektywne serie przypadków, opisy przypadków dotyczące zastosowania sirolimusu w monoterapii lub w skojarzeniu w anomaliach naczyniowych – guzach lub malformacjach; postać sirolimusu: doustna lub miejscowa; badania przeprowadzone na ludziach. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> publikacja zawierające niewystarczające informacje; 	Do przeglądu włączono 73 badania, z czego doustnego podania sirolimusu dotyczyły 64 z nich, w tym: <ul style="list-style-type: none"> 1 nierandomizowane badanie prospektywne; 19 serii przypadków; 44 opisów przypadków. Badania te obejmują łącznie 317 pacjentów: 158 z guzami naczyniowymi i 159 z malformacjami naczyniowymi. Skuteczność <u>Guzy naczyniowe:</u> Redukcję rozmiaru zmiany stwierdzono u 90,1% pacjentów. W przypadku rozległego guza naczyniowego jamy brzusznej (Kaposiform hemangioendothelioma) powikłanego zespołem Kasabach-Merritt poprawę kliniczną stwierdzono u 95,5% chorych, natomiast normalizację koagulopatii – u 93%. Średnia długość okresu obserwacji wyniosła 13,4 mies., poprawę raportowano w okresie średnio 13,7 dni.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> artykuły poglądowe i opinie. <p><u>Przeszukiwana baza:</u> MEDLINE <u>Data wyszukiwania:</u> 27 lipca 2018 r.</p>	<p>We wskazaniu <i>epitheloid hemangioma</i> korzyść kliniczną odniosło 62,5% chorych.</p> <p>Malformacje naczyniowe</p> <ul style="list-style-type: none"> malformacje kapilarne: Odnaleziono jeden opis przypadku, w którym opisano regresję teleangiektazji umiejscowionych na skórze i w przewodzie pokarmowym, a także ustanie krwawienia z przewodu pokarmowego po zastosowaniu sirolimusu, aspiryny, takrolimusu i przeszczepu wątroby u pacjenta z dziedziczną krwotoczną teleangiektazją. malformacje żyłne: Odnaleziono 10 opisów przypadków opisujących zastosowanie doustnego sirolimusu w malformacjach żylnych. W przypadku 88,9% chorych zaobserwowano redukcję rozmiaru zmiany. Mediana wieku pacjentów wynosiła 12 lat (zakres: 1,4 – 23,0 lata), natomiast mediana okresu obserwacji 24 mies. malformacje limfatyczne: Odnaleziono jedno prospektywne badanie i 17 badań retrospektywnych dotyczących zastosowania doustnego sirolimusu w leczeniu malformacji limfatycznych. Mediana wieku wynosiła 12,8 lat (zakres: 0 – 34 lata), przy czym 20% chorych było <1 r.ż., a 90% < 18 r.ż. Zmniejszenie rozmiaru zmiany zaobserwowano w 77,8% przypadków, odpowiedź całkowitą u 3,7% chorych, a odpowiedź częściową – u 22,2% pacjentów. Poprawę w zakresie wysięku do opłucnej stwierdzono u 9,9% chorych, zmniejszenie wysięku i pęcherzy skórnych – u 16,5%, poprawę w zakresie bólu – u 4,9% pacjentów. Do progresji choroby doszło w 4,9% przypadków. <p>Mieszane malformacje naczyniowe</p> <ul style="list-style-type: none"> malformacje kapilarno-limfatyczno-żyłne: W odnalezionych badaniach (jedno badanie prospektywne i 3 badania retrospektywne) uczestniczyło łącznie 18 pacjentów z malformacjami kapilarno-limfatyczno-żylnymi, u których stwierdzono redukcję rozmiaru zmiany. Mediana wieku pacjentów wynosiła 8,3 lat (zakres: 3,7 – 13,0 lat), natomiast mediana okresu leczenia 16,5 mies. (12 – 27 mies.). W przypadku 2 pacjentów dostępna była informacja o pogorszeniu się objawów/rozroście malformacji po zaprzestaniu terapii sirolimusem. malformacje limfatyczno-żyłne: W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 pacjentów z malformacjami limfatyczno-żylnymi uczestniczących. Dotyczące ich dane pochodzą z jednego badania prospektywnego i 5 badań retrospektywnych. W przypadku 8 chorych stwierdzono zmniejszenie rozmiaru zmiany, u jednego zaś – całkowitą odpowiedź na leczenie. Mediana wieku pacjentów wyniosła 5,25 lat (zakres: 0,03 – 11,0 lat), natomiast mediana okresu leczenia – 1,1 rok (zakres: 0,4 – 4,4 lata). malformacje tętniczo-żyłne Odnaleziono informacje dot. 4 pacjentów z malformacjami tętniczo-żylnymi. W ich przypadku stwierdzono brak klinicznej korzyści z zastosowanego leczenia. pozostałe anomalie naczyniowe: Odnaleziono doniesienia o częściowej odpowiedzi na leczenie sirolimusem u pojedynczych pacjentów z zespołem CLOVES i anomalią naczyniową związaną z genem PTEN. Natomiast u jednego pacjenta z nieznaną anomalią naczyniową umiejscowioną w trzustce nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej na leczenie sirolimusem. <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Najczęściej zgłaszanym działaniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (31,9%), dyslipidemia (16,5%), leukopenia (12,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10,2%) oraz wysypka/egzema (8,2%).*</p> <p>Infekcje raportowano u 5,5% chorych leczonych sirolimusem podawanym doustnie. Stwierdzono 2 przypadki zapalenia płuc zakończonego zgonem (oba u pacjentów z rozległym guzem naczyniowym jamy brzusznej – Kaposiform hemangioendothelioma).</p> <p>W 29,4% odnalezionych przypadków deklarowano profilaktykę zakażeń</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		trimetoprimem i sulfametoksazolem. Infekcje wystąpiły u 2,5% chorych poddanych profilaktyce oraz 5,2% pacjentów, u których nie zastosowano profilaktyki.

RCT – badanie randomizowane z grupą kontrolną

*nie wskazano drogi podania sirolimusu

3.5. Podsumowanie

W ramach niniejszego raportu, podobnie, jak w przypadku opracowania nr OT.434.16.2017 nie odnaleziono dowodów naukowych dla zastosowania sirolimusu we wskazaniu angiomatoza. Z tego względu włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, tj. wśród chorych z anomaliami naczyniowymi, które podobnie jak dowody przedstawione w poprzednim opracowaniu, wskazują na możliwy korzystny wpływ sirolimusu na jakość życia pacjentów i nasilenie objawów pacjentów z anomaliami naczyniowymi, do których należy angiomatoza. W przeciwieństwie do wyników badań uwzględnionych w raporcie z 2017 r., w których pojawiły się doniesienia o ciężkich i zagrażających życiu zdarzeniach niepożądanych związanych z działaniem sirolimusu (badanie Adams 2016, w którym uczestniczyło 60 pacjentów z różnymi anomaliami naczyniowymi, okres obserwacji ok. 12 mies., dawka początkowa sirolimusu 0,8 mg/m² 2x dziennie), autorzy publikacji do badań Ozeki 2019 i Hammer 2018 ocenili, że terapia sirolimusem (dawkowanie zbliżone do stosowanego w badaniu Adams 2016) była dobrze tolerowana przez pacjentów.

Należy zwrócić uwagę na niezwykle rzadkie występowanie terminu angiomatoza w literaturze medycznej oraz brak precyzyjnej definicji dla tego schorzenia, co wiąże się z trudnością w zakresie możliwości oceny w jakim stopniu populacja, w której przeprowadzone zostały odnalezione badania odpowiada charakterystyką populacji docelowej.

Źródła: Howat 1987, Baclja 2017

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Hammer 2018 Hammer J. 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) 13:191
- Ozeki 2019 Ozeki M. et al., The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:141

Rekomendacje kliniczne

- Mimura 2017 Mimura H. et al., Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017; *J Dermatol.* 2020 Mar 22. doi: 10.1111/1346-8138.15189.

Pozostałe publikacje

- Adams 2016 Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*.2016;137(2):e20153257
- Bacalja 2017 Bacalja I. et al. Solitary mediastinal angiomatosis: report of two cases and review of the literature, *The Netherlands Journal of Medicine*, December 2017, Vol. 75, No. 10
- ChPL Rapamune Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 22.07.2019)
- Freixo 2020 Freixo C. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review, *Journal of Vascular Surgery* 2020, Volume 71, Number 1
- Glasgow 2008 Glasgow CG, Taveira-Dasilva AM, Darling TN, Moss J (2008). "Lymphatic involvement in lymphangioleiomyomatosis". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1131 (1): 206–14.
- Howat 1987 Howat A., Campbell P., Angiomatosis: A Vascular Malformation of Infancy and Childhood. Report of 17 Cases, *Pathology*, 19:4, 377-382
- Swank 1989 Swank D. et al., Intrathoracic Lymphangiomas Mimicking Lymphangioleiomyomatosis in a Young Woman, *Mayo Clin Proc* 64:1264-1268, 1989

5. Załączniki

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

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 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	937,18	984,04	1020,77	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 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 03.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search angiomatosis[Text Word]	4660
2	Search "Angiomasia"[Mesh]	7899
3	Search (angiomatosis[Text Word]) OR "Angiomasia"[Mesh]	8433
4	Search sirolimus[Text Word]	20479
5	Search "Sirolimus"[Mesh]	19705
6	Search rapamycin[Text Word]	30005
7	Search rapamune[Text Word]	129
8	Search (((sirolimus[Text Word]) OR "Sirolimus"[Mesh]) OR rapamycin[Text Word]) OR rapamune[Text Word]	42424
9	Search "Vascular Malformations"[Mesh]	45210
10	Search (((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract]	195834
11	Search vascular[Title/Abstract]	575623
12	Search (((((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract])) AND vascular[Title/Abstract]	18786
13	Search (((("Angiomasia"[Mesh]) OR ((angiomatosis[Text Word]) OR "Angiomasia"[Mesh])) OR "Vascular Malformations"[Mesh]) OR (((((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract])) AND vascular[Title/Abstract]))	64731
14	Search (((((sirolimus[Text Word]) OR "Sirolimus"[Mesh]) OR rapamycin[Text Word]) OR rapamune[Text Word])) AND (((("Angiomasia"[Mesh]) OR ((angiomatosis[Text Word]) OR "Angiomasia"[Mesh])) OR "Vascular Malformations"[Mesh]) OR (((((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract])) AND vascular[Title/Abstract]))	187
15	Search (((((sirolimus[Text Word]) OR "Sirolimus"[Mesh]) OR rapamycin[Text Word]) OR rapamune[Text Word])) AND (((("Angiomasia"[Mesh]) OR ((angiomatosis[Text Word]) OR "Angiomasia"[Mesh])) OR "Vascular Malformations"[Mesh]) OR (((((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract])) AND vascular[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2017/05/10 to 2020/04/03	102

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 03.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp hemangiomatosis/	2983
#2	angiomatosis.ab,kw,ti.	1925
#3	1 or 2	3758
#4	exp congenital blood vessel malformation/	83994
#5	vascular.ab,kw,ti.	788609
#6	malformation.ab,kw,ti.	64842
#7	malformations.ab,kw,ti.	80765
#8	anomaly.ab,kw,ti.	54030
#9	anomalies.ab,kw,ti.	106410
#10	6 or 7 or 8 or 9	249380
#11	5 and 10	27359
#12	3 or 4 or 11	100427
#13	exp rapamycin/	52405
#14	sirolimus.ab,kw,ti.	14461
#15	rapamycin.ab,kw,ti.	37935
#16	rapamune.ab,kw,ti.	232
#17	13 or 14 or 15 or 16	72310
#18	12 and 17	522
#19	limit 18 to (embase and yr="2017 -Current")	156

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 03.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Angiomas] explode all trees	8
#2	(angiomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#3	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	282
#4	(malformation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3758
#5	(anomaly):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2080
#6	#4 OR #5	5493
#7	(vascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43682
#8	#7 AND #6	347
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #8	588
#10	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2442
#11	(sirolimus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3747
#12	(rapamycin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1595
#13	(rapamune):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	4732
#15	#9 AND #14	22

5.3. Opis skali oceny nasilenia objawów choroby wykorzystanej w badaniu Ozeki 2019

Tabela 12. Skala oceny nasilenia objawów – badanie Ozeki 2019

Objawy/prezentacja		0	1	2	3	4	5	6
Krwawienie/ krwotok	Narządy niskiego ryzyka (skóra i błona śluzowa)	Brak objawów	Łagodne, niewymagające leczenia	Umiarkowane, niewymagające transfuzji	Ciężkie, wskazana transfuzja	Bardzo ciężkie z niestabilnością hemodynamiczną	-	Śmiertelne krwawienie; śmierć
	Narządy wysokiego ryzyka (przewód pokarmowy i płuca)	Brak objawów	-	Łagodne, niewymagające leczenia	-	Umiarkowane, bez transfuzji	Ciężkie, wskazana transfuzja	Bardzo ciężkie lub śmierć
Zmiany w klatce piersiowej	Związane z układem oddechowym	Brak objawów	-	Łagodne objawy niewymagające leczenia (PaO ₂ ≥ 80 Torr)	-	Przewlekłe objawy, wymagane podanie tlenu (PaO ₂ ≥ 70 i <80 Torr)	Ciężkie objawy, wymagany ciągły drenaż i operacja (PaO ₂ ≥ 60 i <70 Torr)	Bardzo ciężkie (PaO ₂ <60 Torr, SpO ₂ <90%) lub śmierć
	Związane z sercem	Brak objawów	Bardzo łagodne objawy	Łagodne objawy, niewymagające leczenia	Umiarkowane, wymagane leczenie	Umiarkowane lub ciężkie, wymagane podanie tlenu (EF <50%)	Ciężkie, wymagające ciągłej interwencji lub operacji; niewydolność serca (EF <40%)	Bardzo ciężkie lub śmiertelne
Zmiany brzuszne		Brak objawów	Bardzo łagodne objawy	Umiarkowane objawy, niewymagające leczenia	Ciężkie, wymagane leczenie	Bardzo ciężkie z ciągłą interwencją lub operacją	-	Śmiertelne
Zmiany kostne		Brak objawów	Bardzo łagodne objawy	Umiarkowane objawy, niewymagające leczenia	Ciężkie, wymagane leczenie	Bardzo ciężkie z ciągłą interwencją lub operacją	-	Śmiertelne
Zmiany skórne		Brak objawów	Bardzo łagodne objawy	Umiarkowane objawy, niewymagające leczenia	Ciężkie, wymagane leczenie	Bardzo ciężkie z ciągłą interwencją lub operacją	-	Śmiertelne
Objawy neurologiczne		Brak objawów	Bardzo łagodne objawy	Umiarkowane objawy, niewymagające leczenia	Ciężkie, wymagane leczenie	Bardzo ciężkie z ciągłą interwencją lub operacją	-	Śmiertelne

Objawy/prezentacja	0	1	2	3	4	5	6
Zaburzenia krzepnięcia i małopłytkowość	Brak objawów	Łagodne zaburzenie krzepnięcia lub małopłytkowość (Plt $\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$)	Umiarkowane zaburzenie krzepnięcia, niski poziom fibrynogenu ($\leq 100 \text{ mg / dl}$) lub małopłytkowość (Plt $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$)	Ciężkie zaburzenie krzepnięcia, niski poziom fibrynogenu ($\leq 100 \text{ mg / dl}$) i małopłytkowość (Plt $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$); wymagane leczenie	Bardzo ciężkie zaburzenie krzepnięcia, niski poziom fibrynogenu ($\leq 100 \text{ mg / dl}$) i małopłytkowość (Plt $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$) z ciągłą interwencją	-	Śmiertelne
Stan odżywienia	Brak objawów	Zmniejszone przyjmowanie doustne lub łagodna utrata masy ciała ($\leq 3\%$)	Umiarkowanie zmniejszone przyjmowanie doustne lub utrata masy ciała (3–5%)	Słabe przyjmowanie doustne lub utrata masy ciała ($\geq 5\%$), wymagane leczenie	Bardzo ciężkie z ciągłą interwencją lub operacją	-	Śmiertelne

EF – frakcja wyrzutowa serca; PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej; Plt – liczba płytek krwi