



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sirolimus
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:
zespół gumiastych 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.422.1.11.2023
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.60.2020
OT.434.19.2017
OT.434.18/2015)

Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

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.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	11
3.4. Podsumowanie	11
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 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania nr OT.4321.60.2020 (będącego aktualizacją opracowania nr OT.434.19.2017 oraz opracowania nr OT.434.18/2015). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 125/2020 z dnia 25 maja 2020 roku oraz negatywne opinie nr 205/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku i 161/2015 z dnia 30 lipca 2015 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sirolimus we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. zespół gumiatych zmian barwnikowych.

Szczegóły dotyczące poprzednich opinii wydanych przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości Nr 125/2020z dnia 25 maja 2020 r.*</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimumum we wskazaniu pozarejestrycyjnym: zespół gumiatych zmian barwnikowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada Przejrzystości dwukrotnie (w 2015 r. i 2017 r.) wydała negatywne opinie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sirolimus, we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zespół gumiatych zmian barwnikowych.</p> <p>W ramach aktualizacji do wcześniejszych opracowań Agencji, dotyczących tej technologii (OT-434-18/2015 i OT.434.19.2017), włączono 2 przeglądy systematyczne. Dodatkowo, w ramach wyszukiwania odnaleziono 18 publikacji dotyczących leczenia sirolimumem pacjentów z BRBNS2, w tym 10 opisów przypadków (3 abstrakty konferencyjne) i 8 serii przypadków (4 abstrakty konferencyjne), których ze względu na odnalezienie dowodów wyższej jakości nie przedstawiono szczegółowo w opracowaniu.</p> <p>Uwzględnione w ramach tych przeglądów dowody naukowe są nadal niskiej jakości (opisy i serie przypadków), podobnie jak dowody uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji. Brak jest badań klinicznych dotyczących stosowania sirolimumu.</p> <p>Nie odnaleziono wytycznych odnośnie do leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Niezbędne są zatem dalsze badania prospektywne, w celu określenia czasu trwania terapii sirolimumem w tej grupie pacjentów.</p> <p>Zarówno wyniki wcześniejszych analiz klinicznych, jak i obecnej aktualizacji, wskazują jednak że terapia sirolimumem jest skuteczna w zespole gumiatych zmian barwnikowych, w zakresie m.in. redukcji krwawień, zmian naczyniowych i zwiększenia stężenia hemoglobiny, przy braku lub minimalnych działaniach niepożądanych. W zależności od nasilenia choroby, stosowanie sirolimumu można uznać za leczenie pierwszego rzutu.</p> <p>Objawy niepożądane o niewielkim nasileniu występowały u 22/23 pacjentów, ale ustępowały po dostosowaniu dawki (Wong 2018).</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 205/2017 z dnia 17 lipca 2017 r.**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimumum, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość (opisy przypadków) i mała liczba dowodów naukowych, przy jednoczesnym braku badań klinicznych. Całość dowodów skuteczności leku w przypadkach bardzo ciężkich postaci choroby, obejmuje 15 opisów przypadków/serii przypadków, które dotyczyły tylko 24 pacjentów z ocenianym wskazaniem, głównie osoby niepełnoletnie. Należy podkreślić, że zgodnie z ChPL „ze względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży”. 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 sirolimumem w tej grupie pacjentów. Lek ma wiele działań niepożądanych, m.in. obniża odporność i może predysponować do infekcji wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych, powoduje hiperlipidemię i utrudnia gojenie ran. Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertriglicerydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, bóle brzucha, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH). Częstość występowania każdego z działań niepożądanych może się zwiększać wraz ze wzrostem stężenia minimalnego sirolimumu we krwi. Pozytywna opinia Rady mogłaby spowodować niekontrolowane nadużywanie Rapamune w omawianym wskazaniu.</p> <p>W związku z powyższym, Rada postanowiła podtrzymać negatywną opinię z 2015 roku.</p>

Nr i data wydania	Opinie RP
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 30 lipca 2015 r.***</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Rapamune zawierającego substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zespół gumiastych zmian barwnikowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu zespołu gumiastych zmian barwnikowych 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 wnioskowanym wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie odnaleziono wytycznych opisujących leczenie ocenianego wskazania. W leczeniu zespołu gumiastych zmian barwnikowych nie ma optymalnej terapii. W publikacjach jako możliwe opcje terapeutyczne wymienione są leczenie chirurgiczne, skleroterapia, stosowanie różnych leków – kortykosteroidów propranololu, interferonu alfa, sirolimusu; • nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych odnoszących się do omawianego zespołu.; • nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych dotyczących zespołu gumiastych zmian barwnikowych; • odnaleziono badania pierwotne – 6 opisów przypadków, przy czym tylko jedna z włączonych referencji jest pełnotekstową publikacją (Yuksekkaya 2012), dwie z nich to listy do redakcji (Ozgonenel 2015, Ferres-Ramis 2015), a 3 to abstrakty (Cardoso 2014, Akyuz 2014, Avar 2013). Tylko u części opisanych w nich pacjentów zdiagnozowano zespół gumiastych zmian barwnikowych. Większość chorych była dziećmi, a ze względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, także w zarejestrowanym wskazaniu. <p>Terapia sirolimusem wiązała się z: zmniejszeniem liczby krwawień z przewodu pokarmowego normalizacją poziomu hemoglobiny poprawą zmian skórnych poprawą jakości życia, nie odnotowano jednak różnicy w wielkości zmian skórnych i zmian w jamie ustnej po roku terapii.</p> <p>Próba stosowania sirolimusu w leczeniu zespołu gumiastych zmian barwnikowych wynika z jego mechanizmu działania na kinazę mTOR – sirolimus hamuje aktywność mTOR, zapobiega syntezie białek, następnej proliferacji i wzrostowi komórek, obniża produkcję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego – VEGF, hamuje odpowiedź komórek na VEGF oraz hamuje angiogenezę, jednak ocena wartości tej terapii wymaga dalszej obserwacji i zebrania większej liczby danych.</p> <p>Eventualne leczenie mogłoby być dostępne w warunkach ściśle kontrolowanych.</p>

* https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_17_114_200420_o_83_sirolimusum_off_label_cykl.pdf [data dostępu: 23.02.2023 r.]

** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/083/ORP/U_28_273_170717_opinia_205_sirolimusum_off-label.pdf [data dostępu: 23.02.2023 r.]

*** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2015_RP/Protokol_RP_24_2015.pdf [data dostępu: 13.04.2023 r.]

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

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 07.03.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4321.60.2020 z 20 maja 2020 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Flebologiczne (http://ptf.org.pl/wytyczne_-_dostep_otwarty-s-72-2-0.htm);
- Polskie Towarzystwo Angiologiczne (<https://angio.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej (<https://ptchn.com.pl/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/CG>);
- 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/>);
- European Society for Vascular Surgery, ESVS, (<https://esvs.org/guidelines/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/>);
- <https://vascern.eu/what-we-do/clinical-guidelines/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: blue rubber bleb nevus syndrome, Bean syndrome, vascular malformations, vascular anomalies.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno wytyczne włoskie SISAV 2022 odnoszące się do anomalii naczyniowych. W wytycznych SISAV 2022 zalecono leczenie sirolimusem (rapamycyną) pacjentów z zespołem gumiatych zmian barwnikowych (ang. blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS) w celu uzyskania poprawy stanu skóry i opanowania krwawienia z jelit. Sirolimus jest również zalecany w przypadku objawowych, postępujących i opornych na leczenie konwencjonalne mikrotorbielowatych oraz mieszanych malformacji limfatycznych.

W trakcie tworzenia poprzedniego opracowania Agencji nr OT.4321.60.2020 w 2020 roku nie udało się odnaleźć żadnych rekomendacji klinicznych dla wnioskowanego wskazania. Z powodu nieodnalezienia wytycznych klinicznych, w poprzednich raportach z lat 2015, 2017 i 2020 przedstawiono informacje dotyczące możliwości leczenia BRBNS opisane w publikacjach odnalezionych podczas wyszukiwania badań pierwotnych oraz w bibliografii do tych pozycji. Ostatnie przytoczone informacje pochodzą z raportu nr OT.434.19.2017: przedstawiono informacje dotyczące leczenia BRBNS zawarte w 3 publikacjach badań pierwotnych (Akuyz 2017, Gildener-Leapman 2016 i Warner 2015) oraz informacje dostępne na stronie organizacji NORD. Spośród tych doniesień dwa (Gildener-Leapman 2016 i Warner 2015) wskazywały na możliwe stosowanie sirolimusu w tym wskazaniu.

Należy mieć na uwadze, że przedstawione w raporcie z 2017 roku informacje są jedynie wskazówkami, a siłę zaleceń z aktualnych wytycznych SISAV 2022 określono jako słabe zalecenia na korzyść.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>SISAV 2022 (Włochy)</p>	<p>Wytyczne dotyczące anomalii naczyniowych</p> <p><u>Złożone malformacje naczyniowe – zespół gumiatych pęcherzyków znamionowych (ang. blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)</u></p> <p>U pacjentów z BRBNS leczenie sirolimusem (rapamycyną) może być wskazane w celu uzyskania poprawy stanu skóry i opanowania krwawienia z jelit przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa.</p> <p><i>Słabe zalecenie na korzyść, poziom dowodów 1 ++</i></p> <p><u>Mikrotorbielowate oraz mieszane malformacje limfatyczne</u></p> <p>Rapamycyna stosowana doustnie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Farmakoterapia rapamycyną (off-label) jest zalecana w przypadku objawowych, postępujących i opornych na leczenie konwencjonalne malformacji limfatycznych. <i>Rekomendacja Dobrej Praktyki Klinicznej na podstawie doświadczeń panelu.</i> 2. Początkowa dawka leku wynosi 0,8 mg/m² dwa razy dziennie, w celu utrzymania poziomu rapamycyny w osoczu w zakresie 5-15 ng/ml. <i>Rekomendacja Dobrej Praktyki Klinicznej na podstawie doświadczeń panelu.</i> 3. W przypadku braku wytycznych i jednolitych protokołów zaleca się 12-miesięczny czas trwania terapii, z okresowymi kontrolami klinicznymi, hematologicznymi i instrumentalnymi. <i>Rekomendacja Dobrej Praktyki Klinicznej na podstawie doświadczeń panelu.</i> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Słabe zalecenie na korzyść – Pożądane efekty prawdopodobnie przeważają nad skutkami ubocznymi;</i></p> <p><i>Dobra Praktyka Kliniczna – Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym zespołu opracowującego wytyczne.</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>„1 ++” – Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych, randomizowane badania kliniczne o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego.</i></p>

BRBNS – zespół gumiatych pęcherzyków znamionowych (ang. blue rubber bleb nevus syndrome); **LM** – malformacje limfatyczne (ang. lymphatic malformations); **SISAV** – Italian Society For The Study Of Vascular Anomalies

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sirolimus w leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.03.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 7 maja 2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.60.2020.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z zespołem gumiatych zmian barwnikowych.

Interwencja: sirolimus w postaci doustnej.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: Przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne. Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA. 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 oraz abstraktu, w przypadku braku dostępu do publikacji pełnotekstowej.

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

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszej analizy włączono jedno badanie pierwotne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu chorych z zespołem gumiatych zmian barwnikowych, dostępne w formie abstraktu:

- Zhou 2021 – prospektywne badanie kliniczne obejmujące 11 dzieci i dorosłych z BRBNS leczonych sirolimusem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Do analizy włączono również dwa badania wtórne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu chorych z zespołem gumiatych zmian barwnikowych:

- Geurickx 2021 – przegląd systematyczny obejmujący opisy przypadków, serie przypadków i badania kliniczne opublikowane między 2010 r. a 1 maja 2019 r. dotyczące leczenia sirolimusem pacjentów z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi (każdego rodzaju, zgodnie z klasyfikacją ISSVA);
- Rimondi 2023 – przegląd systematyczny obejmujący opisy przypadków i serie przypadków dotyczące różnych metod leczenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego występujących w zespole gumiatych zmian barwnikowych.

Odnaleziono również przegląd systematyczny Swarbrick 2021, jednak nawiązano w nim wyłącznie do publikacji przedstawionej w poprzednim opracowaniu Agencji tj. Wong 2018. W ramach niniejszego opracowania skrótowo odniesiono się do wyników przeglądu Wong 2018 w rozdziale „3.4. Podsumowanie”.

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

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zhou 2021	<p>Prospektywne badanie kliniczne obejmujące zarówno dzieci jak i dorosłych pacjentów z BRBNS (ang. blue rubber bleb nevus syndrome).</p> <p><u>Interwencja:</u> Podawanie sirolimusu w dawce 1,0 mg/m² w celu utrzymania stężenia w surowicy 3–10 ng/ml.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nie podano*</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano*</p> <p>Do badania włączono N=11 pacjentów.</p>	<p>Testy laboratoryjne, w tym morfologia krwi, profil biochemiczny, poziom d-dimerów i obrazowanie rezonansem magnetycznym całego ciała przeprowadzono na początku badania oraz 3, 6 i 12 miesięcy po leczeniu. Oceniono wskaźniki kliniczne, takie jak poziom hemoglobiny, wielkość zmian i zapotrzebowanie na transfuzję. Zdarzenia niepożądane rejestrowano regularnie.</p>

* Badanie dostępne w formie abstraktu

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych.

Badanie	Metodyka	Wyniki
Geurickx 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków, serie przypadków i badania kliniczne opublikowane między 2010 r. a 1 maja 2019 r.; Udokumentowane leczenie sirolimusem pacjentów z malformacjami naczyniowymi (każdego rodzaju, zgodnie z klasyfikacją ISSVA); Raportowana możliwa do oceny odpowiedź na sirolimus w zakresie rozmiaru zmian lub objawów; W pełni zakończone badania w języku angielskim, holenderskim i francuskim. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> recenzje artykułów lub odpowiedzi na artykuły już włączone do badania; pisemne sprawozdania z seminariów oraz artykuły, które nie zawierały żadnych dodatkowych danych ani przypadków; pacjenci z mutacjami TSC i niesklasyfikowanymi anomaliami. <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, Embase, Web of Science, SCOPUS.</p> <p>Dodatkowo w badaniu opisano kohortę 10 niepublikowanych przypadków leczonych na oddziale hematologii dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Leuven w okresie od 1 stycznia 2012 r. do 31 grudnia 2018 r.</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> 1.05.2019 r.</p>	<p>Przegląd piśmiennictwa obejmował 68 artykułów opisujących 324 pacjentów z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 12 miesięcy (zakres od 1 do 60 miesięcy).</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Opisano 19 pacjentów z zespołem gumiastych zmian barwnikowych (BRBNS). Różnicę wielkości zmian mierzono u 15 pacjentów. Zdecydowana większość (93%, n=14) wykazała częściową odpowiedź po 6-ciu miesiącach terapii. Po 12-stu miesiącach terapii nie zaobserwowano dalszej poprawy. Dane dotyczące nasilenia objawów były dostępne dla 18 pacjentów: 17 pacjentów (94%) zgłosiło złagodzenie objawów, a u 16 pacjentów (89%) ustąpiły krwawienia.</p> <p>Przedstawiono również dane dotyczące skuteczności terapii sirolimusem w BRBNS dotyczące 1 pacjenta z kohorty przypadków leczonych w Szpitalu Uniwersyteckim w Leuven (dane nieopublikowane). Jak podali autorzy, pacjent na początku leczenia odczuwał mniejszy ból. Po 12-stu miesiącach terapii zmniejszyła się liczba zmian, co potwierdzono w badaniu rezonansem magnetycznym, a także poprawiły się zdolności motoryczne (chód). Pacjentka kontynuowała leczenie przez 5 lat bez skutków ubocznych.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Nie wyodrębniono danych dotyczące bezpieczeństwa terapii sirolimusem w populacji pacjentów z BRBNS.</p> <p>Działania niepożądane w całej populacji włączonej do przeglądu tj. u pacjentów z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi były częste (53%, n=171), ale zwykle łagodne, najczęściej występowało zapalenie błony śluzowej i supresja szpiku kostnego. Nawrót można było ocenić u 39 pacjentów, spośród których u 19 (49%) doszło do nawrotu wielkości zmian lub nasilenia objawów, co u niektórych pacjentów wymagało ponownego rozpoczęcia leczenia. Mediana czasu do nawrotu wynosiła 3,5 miesiąca (zakres od 7 dni do 12 miesięcy). Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe dane odnoszą się do pacjentów z malformacjami naczyniowymi różnych rodzajów i nie dotyczą tylko wnioskowanego wskazania.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Rimondi 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wszystkie dostępne opisy przypadków i serii przypadków dotyczące leczenia BRBNS, przypadki z zajęciem przewodu pokarmowego leczone specyficznym aktywnym leczeniem.* publikacje w języku angielskim,* <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli i dzieci z BRBNS z zajęciem innych narządów niż przewód pokarmowy (m.in. skóra, układ nerwowy) pacjenci leczeni wyłącznie leczeniem wspomagającym (np. transfuzja, suplementacja żelaza).* brak publikacji pełnotekstowych. <p>Ze względu na charakter włączonych badań, błąd selekcji (ang. selection bias) nie był możliwy do uniknięcia, ale został uwzględniony w raporcie końcowym.</p> <p><u>Przeszukiwane bazy:</u> PubMed, MEDLINE, Scopus, EMBASE, Cochrane Library*</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> 1.10.2021 r.*</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono łącznie 76 publikacji obejmujących 106 przypadków leczenia BRBNS. Większość przypadków dotyczyła pacjentów poniżej 18. roku życia (n=61; mediana wieku 14, IQR: 8–20).</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Pozytywną odpowiedź na leczenie (ang. clinical success, definiowane jako zmniejszona potrzeba transfuzji lub zwiększony poziom hemoglobiny) odnotowano u 98 spośród 106 pacjentów (92,5%). 40 pacjentów leczono farmakologicznie; najczęściej podawanym terapeutycznym było sirolimus (n=32) wykazując 100% odpowiedź na leczenie. Spośród pozostałych pacjentów, 29 przeszło leczenie chirurgiczne i 37 leczenie endoskopowe. Po nawrocie BRBN lub nieskuteczności wcześniejszej terapii, farmakoterapia była przeważającym leczeniem drugiej linii w stosunku do terapii endoskopowej (p=0,01). Różnice statystyczne odnotowano również w liczbie leczonych zmian (przewaga terapii farmakologicznej względem endoskopowej, p=0,02) oraz w ilości zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (więcej w przypadku farmakoterapii względem terapii endoskopowej, p<0,001; więcej w przypadku farmakoterapii względem leczenia operacyjnego; p<0,001). Nie stwierdzono istotnych różnic w ogólnym czasie trwania obserwacji pacjentów (mediana – miesiące; leczenie chirurgiczne 12, IQR:5-36; endoskopowe 6, IQR: 3-24; farmakologiczne 15, IQR: 12-21; p=0,19) i we wskaźniku nawrotów (chirurgiczne 8%, farmakologiczne 22%, endoskopowe 22%, p=0,45).</p>

* https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=286982 [data dostępu: 21.02.2023 r.]

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Zhou 2021

W badaniu wzięło udział 11 pacjentów (4 mężczyzn i 7 kobiet) o średnim wieku 14 (zakres 5–49) lat. Średnia wielkość zmian uległa zmniejszeniu o 7,4% względem wartości wyjściowych ($p<0,001$), 9,3% ($p<0,001$) i 13,0% ($p<0,05$) odpowiednio po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia sirolimusem. Poziom hemoglobiny znacznie wzrósł po 6- i 12-miesięcznym leczeniu (odpowiednio $p=0,006$ i $0,019$). Jeden z pacjentów otrzymał jednorazową transfuzję krwi podczas badania. Jakość życia pacjentów i funkcja krzepnięcia krwi uległy poprawie. W zakresie bezpieczeństwa, w badaniu zaobserwowano działania niepożądane stopnia 1–2, takie jak: wrzody jamy ustnej (81,8%), trądzik (27,3%), przejściowe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (18,2%) i wypadanie włosów (9,1%).

3.4. Podsumowanie

W ramach aktualizacji opracowania nr OT.4321.60.2020 odnaleziono jedno badanie pierwotne (Zhou 2021) oraz 3 przeglądy systematyczne (Geeurickx 2021, Rimondi 2023 i Swarbrick 2021) dotyczące stosowania sirolimusu w zespole gumiatych zmian barwnikowych (BRBNS). BRBNS jest rzadką wrodzoną chorobą należącą do malformacji naczyniowych, objawiającą się zmianami naczyniowymi zlokalizowanymi na skórze, w obrębie przewodu pokarmowego lub innych narządów. Podobnie jak we wcześniejszych opracowaniach Agencji, liczba dostępnych dowodów dotyczących wskazanej populacji jest ograniczona.

Dane z badania klinicznego Zhou 2021 (dostępnego w formie abstraktu) obejmujące 11 pacjentów z BRBNS wskazały na zmniejszenie wielkości zmian względem wartości wyjściowych o 7,4% ($p<0,001$), 9,3% ($p<0,001$) i 13,0% ($p<0,05$) odpowiednio po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia sirolimusem. Zaobserwowano także wzrost poziomu hemoglobiny, poprawę jakości życia pacjentów oraz funkcji krzepnięcia krwi. Natomiast w przeglądzie systematycznym Geeurickx 2021 obejmującym 19 pacjentów z BRBNS, różnicę wielkości zmian mierzono u 15 pacjentów: zdecydowana większość (93%, $n=14$) wykazała częściową odpowiedź po 6 miesiącach terapii. Po 12 miesiącach terapii nie zaobserwowano dalszej poprawy. Dane dotyczące nasilenia objawów były dostępne dla 18 pacjentów: 17 pacjentów (94%) zgłosiło złagodzenie objawów, a u 16 pacjentów (89%) ustąpiły krwawienia.

W przeglądzie systematycznym Rimondi 2023 autorzy porównali skuteczność i bezpieczeństwo różnych metod leczenia BRBNS. Jak zauważono, spośród 106 włączonych pacjentów, najczęstszą stosowaną metodą leczenia była farmakoterapia (40 pacjentów), a najczęściej podawanym terapeutycznym był sirolimus ($n=32$), natomiast 29 pacjentów przeszło leczenie chirurgiczne i 37 na leczenie endoskopowe. Wśród pacjentów przyjmujących sirolimus, u 100% zaobserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako sukces kliniczny (zmniejszona potrzeba transfuzji lub zwiększony poziom hemoglobiny). W zakresie leczenia drugiej linii, farmakoterapia przeważała w stosunku do terapii endoskopowej ($p=0,01$). Różnice istotne statystycznie odnotowano w zakresie ilości leczonych zmian na korzyść terapii farmakologicznej względem leczenia endoskopowego ($p=0,02$). W zakresie bezpieczeństwa odnotowano istotnie statystyczną większą liczbę zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących leczenie farmakologiczne zarówno względem leczenia endoskopowego ($p<0,001$), jak i leczenia operacyjnego ($p<0,001$). Podsumowując, zdarzenia niepożądane częściej zgłaszano w opisach przypadków i seriach przypadków dotyczących leczenia farmakologicznego, jednak farmakoterapia pozostała najchętniej wybieranym leczeniem drugiej linii po nieskuteczności terapii endoskopowej lub nawrocie BRBNS.

W zakresie bezpieczeństwa, w badaniu Zhou 2021 zaobserwowano działania niepożądane stopnia 1–2, takie jak: wrzody jamy ustnej (81,8%), trądzik (27,3%), przejściowe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (18,2%) i wypadanie włosów (9,1%). Wyniki dla szerszej populacji niż oceniana tj. pacjentów z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi przedstawili autorzy przeglądu Geeurickx 2021, gdzie działania niepożądane były częste (53%, $n=171$), ale zwykle łagodne; najczęściej występowało zapalenie błony śluzowej i supresja szpiku kostnego.

Również publikacje przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji sugerują, że leczenie sirolimusem jest dobrze tolerowane – w przeglądzie systematycznym Wong 2018 wskazano, że 96% (22 z 23) pacjentów tolerowało leczenie sirolimusem przy minimalnych skutkach ubocznych. Ponadto, u wszystkich oprócz jednego pacjenta działania niepożądane ustąpiły po dostosowaniu dawki. Pozytywną odpowiedź skórą, zdefiniowaną jako zmniejszenie wielkości, liczby lub turgoru malformacji żylnych (ang. *venous malformations*, VM), zaobserwowano u 17 z 18 (94%) pacjentów. Co ważne, sirolimus okazał się 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. Natomiast autorzy przeglądu systematycznego

Bevacqua 2019 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). Wg autorów tego badania, przy niskich dawkach sirolimusu można uzyskać odpowiednią skuteczność i doskonałe bezpieczeństwo przy jednoczesnym rzadkim występowaniu zdarzeń niepożądanych.

Wyniki publikacji włączonych do niniejszego opracowania pokazują, że istnieją dowody, choć niskiej jakości, na skuteczność sirolimusu w leczeniu pacjentów z BRBNS. Istotnym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dostępności publikacji pełnotekstowej dla 1 spośród 4 odnalezionych dowodów. Podsumowując, odnalezione dowody są niepełne i ograniczone do nielicznych opisów przypadków i serii przypadków. Należy również mieć na uwadze, że uwzględnione w ramach przeglądów dowody dotyczą niewielkiej populacji, podobnie jak dowody uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Geeurickx 2021 Geeurickx, Marlies, and Veerle Labarque. "A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations." *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 9.5 (2021): 1321-1333. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213333X21001062?via%3Dihub> [data dostępu: 21.02.2023 r.]
- Rimondi 2023 Rimondi, Alessandro, et al. "Treatment Options for Gastrointestinal Bleeding Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: a systematic review." *Digestive Endoscopy* (2023). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/den.14564> [data dostępu: 13.04.2023 r.]
- Swabrick 2021 Swabrick, Andrew W., Aaron J. Frederiks, and Rachael S. Foster. "Systematic review of sirolimus in dermatological conditions." *Australasian Journal of Dermatology* 62.4 (2021): 461-469. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.13671> [data dostępu: 21.02.2023 r.]
- Zhou 2022 Zhou, Jiaolin, et al. "Efficacy and safety of sirolimus for blue rubber bleb nevus syndrome: a prospective study." *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG 116.5 (2021): 1044-1052. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33416235/> [data dostępu: 21.02.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne

- SISAV 2022 Stillo, Francesco, et al. "Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV)." *International angiology: a journal of the International Union of Angiology* 41.2 Suppl 1 (2022): 1-130. <https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/SzcrQ1U2SzA3c3VXT3NIVnZqV2YrejhtMnBFV5UaHk4S2FNcWdBaERyS2dTS1I4R1JQYWhmV3d6MDgyTGxhQw%253D%253D/R34Y2022S01A0001.pdf> [data dostępu: 23.02.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Rapamune Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 25.07.2022 r.)
- ISSVA 2018 ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf> [data dostępu: 21.02.2023 r.]
- CRD42021286982 Rimondi, A. et al. „Treatment Options for Gastrointestinal Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: a systematic review.” PROSPERO 2021 CRD42021286982 https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=286982 [data dostępu 21.02.2023 r.]

5. Załączniki

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

Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus								
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	456,40	479,22	503,70	503,70	ryczałt	3,20
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml	05909990893645	912,82	958,46	994,92	994,92	ryczałt	3,20

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2023 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept]	149
2	Blue rubber bleb nevus[Title/Abstract]	422
3	Bean syndrome[Title/Abstract]	28
4	BRBNS[Title/Abstract]	128
5	blue rubber-bleb nevus[Title/Abstract]	422
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]	465
7	"Sirolimus"[Mesh]	22908
8	Sirolimus[Title/Abstract]	8936
9	Rapamycin[Title/Abstract]	35628
10	I-2190A[Title/Abstract]	1
11	I 2190A[Title/Abstract]	1
12	I2190A[Title/Abstract]	1
13	AY 22-989[Title/Abstract]	5
14	AY 22 989[Title/Abstract]	5
15	AY 22989[Title/Abstract]	4
16	Rapamune[Title/Abstract]	128
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]	49998
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])	39
19	(((((("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]) Filters: from 2020 - 2023	18

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2023 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp blue rubber bleb nevus/	407
2	blue rubber bleb nevus.ab,kw,ti.	470
3	blue rubber bleb naevus.ab,kw,ti.	77
4	Bean syndrome.ab,kw,ti.	42
5	blue rubber bleb syndrome.ab,kw,ti.	15
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	688
7	exp rapamycin/	6229
8	rapamycin.ab,kw,ti.	46801
9	Sirolimus.ab,kw,ti.	16821
10	rapamune.ab,kw,ti.	251
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.	3
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	64657
18	6 and 17	82
19	18	82
20	limit 19 to yr="2020 -Current"	29

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2023 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	blue rubber bleb	2
2	Bean syndrome	87
3	#1 OR #2	89
4	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	3038
5	Sirolimus	4284
6	Rapamycin	1759
7	Rapamune	200
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	5513
9	#3 AND #8	0