



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Sirolimus**  
**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:**  
**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.422.1.5.2023  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.66.2019  
OT.434.16.2017)

Data ukończenia: 28 lutego 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

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Angiomatoza .....	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Podsumowanie.....	12
<b>4. Źródła.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>16</b>
5.1. Wykaz leków zawierających sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	16

## 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 do opracowania nr OT.4321.66.2019 (będącego aktualizacją opracowania nr OT.434.16.2017). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 83/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku oraz nr 132/2017 z dnia 22 maja 2017 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sirolimus we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: angiomatozie.

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;"><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 83/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 r.*</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadną</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: angiomatoza.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Angiomatoza jest rzadkim schorzeniem należącym do malformacji naczyń, heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zwykle z dominującym jednym ich rodzajem. Są to zmiany wrodzone, niepodlegające samoistnej inwolucji, które nie mają charakteru proliferacyjnego. Objawy kliniczne zaburzeń naczyń obejmują oszpecenie, przewlekły ból, nawracające infekcje, koagulopatię, dysfunkcję narządów, a nawet zgon. W przebiegu choroby obserwuje się pogorszenie objawów i jakości życia. Istnieje także potencjalne ryzyko transformacji zmiany w kierunku nowotworu złośliwego.</p> <p>W dniu 22 maja 2017 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków zawierających sirolimusum w przypadku angiomatozy. W uzasadnieniu przedstawiono wyniki badań oraz opisy przypadków dotyczących malformacji naczyń. Podkreślono przy tym, że są to schorzenia rzadkie, w związku z czym liczba dowodów naukowych dotyczących ich leczenia jest niewielka. Choć brak jest dowodów naukowych ukazujących jednoznacznie skuteczność sirolimusu w angiomatozie, to jednak może on stanowić dodatkową opcję terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się nieskuteczne lub niemożliwe. Populacja docelowa w Polsce wynosi do 10 osób w ciągu roku.</p> <p>W przygotowanym obecnie przez AOTMiT raporcie ponownie nie odnaleziono dowodów naukowych dla zastosowania sirolimusu we wskazaniu angiomatoza. Z tego względu włączono badania przeprowadzone w szerszej populacji, tj. wśród chorych z malformacjami naczyń. Wskazują one na możliwy korzystny wpływ sirolimusu na jakość życia pacjentów oraz poziom nasilenia objawów anomalii naczyń, do których należy angiomatoza. Mowa o dwóch jednoramiennych prospektywnych badaniach pierwotnych: Hammer 2018 i Ozeki 2019. Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u wszystkich chorych leczonych w badaniu Hammer 2018 oraz u połowy pacjentów z badania Ozeki 2019. Wyniki wskazują na poprawę jakości życia pacjentów m.in. w zakresie mobilności lub funkcjonowania poszczególnych narządów, redukcji bólu, krwawienia lub sączenia, redukcji lub ustąpienia infekcji.</p> <p>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, autorzy publikacji do badań Hammer 2018 i Ozeki 2019 ocenili, że terapia była dobrze tolerowana.</p> <p>Odnalezione zostały ponadto japońskie rekomendacje Mimura 2017 dotyczące leczenia naczyń i malformacji naczyń. Wskazano w nich na doniesienia dotyczące stosowania sirolimusu oraz innych leków u pacjentów z anomaliimi limfatycznymi. 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>Reasumując, Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimusum w ocenianym wskazaniu.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 132/2017 z dnia 22 maja 2017 r.**</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: angiomatoza, zgodnie z poniższą tabelą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Angiomatoza jest rzadkim schorzeniem należącym do malformacji naczyń, heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zwykle z dominującym jednym ich rodzajem. Są to zmiany wrodzone nie podlegające samoistnej inwolucji i nie mające charakteru proliferacyjnego.</p> <p>Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu angiomatozy są bardzo skąpe i niskiej jakości. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnaleziono rekomendacji i wytycznych postępowania klinicznego opisujących leczenie ocenianego wskazania. Leczenie angiomatozy zależy od rodzaju zmiany. Wykorzystuje się metody inwazyjne i nieinwazyjne, obejmujące zabiegi laserem pulsacyjno-barwnikowym, skleroterapię, operacyjne usuwanie zmian (możliwe w nielicznych przypadkach ze względu na lokalizację zmian naczyń).</li> </ul>

Nr i data wydania	Opinie RP
	<p>Farmakoterapia polega na stosowaniu propranololu, kortykosteroidów, interferonu alfa-2a i timololu w postaci żelu. Opisywano również stosowanie atenololu, acebutololu, nadololu, bawacyzumabu, sirolimusu, takrolimusu, pimekrolimusu, talidomidu, tetracykliny, okreotydu, sildenafilu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianego wskazania,</li> <li>• nie odnaleziono badań opisujących stosowanie sirolimusu w leczeniu angiomatozy,</li> <li>• dostępne są dane o stosowaniu sirolimusu w szerszym wskazaniu od wnioskowanego, czyli w anomaliach naczyniowych, do których zalicza się angiomatozę,</li> <li>• w randomizowanym badaniu (Marques 2015), które objęło 23 osoby podawano sirolimus miejscowo (1% krem) i wykazano, że stosowanie sirolimusu łącznie z terapią laserem pulsacyjno-barwnym dawało lepsze wyniki pod względem obrazu morfologicznego, chromatograficznego, spektrofotometrycznego oraz procentu unaczynienia w obrazie histologicznym w porównaniu ze stosowaniem samego sirolimusu, samej terapii laserem, czy placebo. Natomiast wyniki uzyskane na obszarze, na który stosowano sirolimus w monoterapii były zbliżone do wyników z obszaru, na który stosowano placebo. Przedstawione dane nie pozwalały, a obliczenie parametrów EBM, a tym samym skuteczności poszczególnych interwencji,</li> <li>• w jednoramiennym badaniu II fazy (Adams 2016), obejmującym 60 osób, analizowano skuteczność i bezpieczeństwo doustnej terapii sirolimusem we wskazaniu skomplikowanych anomali naczyniowych. Badanie obejmowało dodatkowo pacjentów z naczyniakami. U 32% pacjentów zaobserwowano pełną odpowiedź na leczenie tj. normalizację parametrów oceny jakości życia po zakończeniu 6. cyklu leczenia, a u 39% po zakończeniu 12. cyklu. Częściowa poprawa jakości życia wystąpiła u 52% i u 50% pacjentów odpowiednio po zakończeniu 6. i 12. cyklu leczenia. Nie zaobserwowano zmian w zakresie jakości życia u 16% i 9% pacjentów odpowiednio po zakończeniu 6. i 12. cyklu leczenia. U 1 chorego po zakończeniu 12. cyklu leczenia doszło do progresji choroby, rozumianej jako pogorszenie wyniku jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej.</li> </ul> <p>W zakresie złożonego punktu końcowego „odpowiedź na leczenie” obejmującego wielkość zmian chorobowych w obrazie radiologicznym, zaburzenia funkcjonowania narządów wewnętrznych oraz jakość życia u żadnego pacjenta nie zaobserwowano pełnej odpowiedzi na leczenie. Po zakończeniu 6. cyklu leczenia częściowa odpowiedź na leczenie (tj. w przynajmniej jednym z ww. aspektów) wystąpiła u 83% pacjentów, a po zakończeniu 12. cyklu u 85% chorych. U 12-15 % pacjentów nastąpiła progresja choroby mimo zastosowania leczenia sirolimusem. Należy zwrócić uwagę, że w związku z umiarkowanym działaniem antyproliferacyjnym sirolimusu lek może mieć większe znaczenie w przypadku leczenia naczyniaków, które mają charakter proliferacyjny, a badanie obejmowało także osoby z naczyniakami.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przedstawionych opisach przypadków (przegląd opisu 6 przypadków –Hammill 2011, przegląd opisu 2 przypadków -Droitcourt 2015, opis przypadku Kim 2015) sirolimus był skuteczny w leczeniu malformacji naczyniowych. Były to jednak malformacje niejednorodne pod względem rozpoznania i wieku pacjentów, a także długości prowadzonej terapii. Żaden z opisów nie dotyczył angiomatozy,</li> <li>• angiomatoza występuje głównie u niemowląt i dzieci, a nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tych grupach wiekowych. Brak jest również zaleceń na temat dawkowania leku u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia,</li> <li>• w cytowanych badaniach obserwowano liczne, w tym ciężkie działania niepożądane, co należy w szczególności wziąć pod uwagę, przy niepewności danych na temat skuteczności sirolimusu w terapii angiomatozy.</li> <li>• Malformacje naczyniowe są schorzeniami rzadkimi, w związku z tym liczba dowodów naukowych dotyczących leczenia tego typu schorzeń jest niewielka. Objawy kliniczne zaburzeń naczyniowych obejmują oszpeccenie, przewlekły ból, nawracające infekcje, koagulopatię, dysfunkcję narządów, a nawet zgon. W przebiegu choroby obserwuje się pogorszenie objawów i jakości życia. Istnieje także potencjalne ryzyko transformacji zmiany w kierunku nowotworu złośliwego.</li> </ul> <p>Populacja docelowa w Polsce wynosi maksymalnie 10 osób w ciągu roku.</p> <p>Nie ma dowodów naukowych pokazujących jednoznacznie skuteczność sirolimusu u dzieci z angiomatozą, jednak w związku z brakiem skutecznych metod terapii tego schorzenia i braku wytycznych postępowania klinicznego dostępne publikacje dotyczące podawania sirolimusu w leczeniu anomali naczyniowych, do których zalicza się angiomatozę wskazują na możliwość stosowania leku u pacjentów z nieoperacyjnymi łagodnymi guzami o charakterze naczyniowym.</p> <p>Sirolimus może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się nieskuteczne lub niemożliwe.</p>

\* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U\\_17\\_114\\_200420\\_o\\_83\\_sirolimusum\\_off\\_label\\_cykl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_17_114_200420_o_83_sirolimusum_off_label_cykl.pdf) [data dostępu: 23.02.2023r.]

\*\* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/066/ORP/U\\_20\\_174\\_170522\\_opinia\\_132\\_sirolimusum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/066/ORP/U_20_174_170522_opinia_132_sirolimusum_off_label.pdf) [data dostępu: 23.02.2023 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 02.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4321.66.2019 z 14 kwietnia 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](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](http://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](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/>);

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne europejskie VASCERN-VASCA 2022 dotyczące postępowania terapeutycznego w malformacjach limfatycznych (ang. lymphatic malformations, LM) oraz wytyczne włoskie SISAV 2022 odnoszące się do anomalii naczyniowych.

Wytyczne europejskie VASCERN-VASCA 2022 wskazują sirolimus podawany doustnie jako opcję leczenia malformacji limfatycznych. Sirolimus może być stosowany do leczenia zarówno rozproszonych, jak i zlokalizowanych LM. Jednocześnie wskazano, iż, konieczne są dodatkowe badania pozwalające na określenie czasu trwania leczenia, uzyskanie wyników długoterminowych oraz informacji o działaniach niepożądanych. W wytyczny włoskich SISAV 2022 zalecono leczenie sirolimusem (rapamycyną) pacjentów z zespołem gumiastych pęcherzyków znamionowych (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.

Odnalezione zalecenia są spójne z informacjami przedstawionymi w poprzednim raporcie AOTMiT nr OT.4321.66.2019. W poprzednim raporcie sirolimus został wymieniony w japońskich wytycznych Mimura 2017 jako możliwa do zastosowania interwencja farmakologiczna w przypadku chorych z anomaliimi 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. W raporcie z 2017 r. nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego wskazania. Należy mieć na uwadze, że przedstawione wyżej informacje dotyczą wskazań szerszych niż oceniane.

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><b>VASCERN-VASCA 2022 (Europa)</b></p>	<p><b><u>Leczenie malformacji limfatycznych (ang. lymphatic malformations, LM)</u></b></p> <p>Nie ma jasnego algorytmu postępowania w leczeniu LM, częściowo ze względu na heterogenną prezentację wśród pacjentów. Zasadnicza strategia leczenia LM jest ukierunkowana na specyficzne objawy występujące u każdej osoby.</p> <p><u>LM ogółem</u></p> <p>Ogólne opcje leczenia to: baczna obserwacja (ang. watchful waiting), odzież uciskowa, antybiotyki, kortykosteroidy, skleroterapia, chirurgia i <b>sirolimus</b>. Decyzja dot. terapii musi zostać podjęta w ramach wielodyscyplinarnych zespołów z dobrą znajomością wszystkich metod leczenia, leczenie musi być regularnie poddawane ponownej ocenie.</p> <p><u>Leczenie sirolimusem</u></p> <p><b>Sirolimus</b> może być stosowany do leczenia zarówno rozproszonych, jak i zlokalizowanych LM i jest podawany doustnie. Stosowanie <b>sirolimusu</b> w przypadku LM zostało niedawno uznane za opcję leczenia i opublikowano obiecujące doniesienia dot. jego skuteczności. Konieczne są dodatkowe badania, aby opracować protokoły leczenia z określeniem czasu trwania terapii oraz określić wyniki długoterminowe oraz działania niepożądane. W przypadku niepowodzenia leczenia sirolimusem, nowe możliwości farmakoterapii takie jak inhibitor białka PIK3CA alpelisib są badane i wykazują korzystne wyniki.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Nie przedstawiono</i></p> <p><i>Ścieżka diagnostyczna oraz leczenie LM zostało opracowane w oparciu o wieloetapową i ustrukturyzowaną technikę grupy nominalnej (ang. Nominal Group Technique, NGT), pozwalającą na osiągnięcie konsensusu.</i></p>
<p><b>SISAV 2022 (Włochy)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące anomalii naczyniowych</u></b></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 <b>sirolimusem (rapamycyną)</b> może być wskazane w celu uzyskania poprawy stanu skóry i opanowania krwawienia z jelit przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa.</p> <p><i>Slabe zalecenie na korzyść, poziom dowodów 1 ++</i></p> <p><u>Mikrotorbielowate oraz mieszane malformacje limfatyczne</u></p> <p><b>Rapamycyna</b> stosowana doustnie</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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></li> <li>2. Początkowa dawka leku wynosi 0,8 mg/m<sup>2</sup> 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></li> <li>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></li> </ol> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Slabe 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; VASCA-WG – The Vascular Anomalies Working Group; VASCERN – The European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Angiomatoza

##### 3.1.1. 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 angiomatozy. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.02.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 3 kwietnia 2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT4321.66.2019. Ze względu na brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ze wskazaniem określonym jako angiomatoza, podobnie jak we wcześniejszym 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 wyszczególnione jako osobne wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających sirolimus zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2023 r., tj.: zespół gumiatych 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 prospektywne badania kliniczne II fazy zdecydowano, że w ramach niniejszego opracowania nie zostaną włączone badania z niższego poziomu wiarygodności – tj. włączano przeglądy systematyczne lub badania eksperymentalne obejmujące powyżej 10 pacjentów. 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.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

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

- Ji 2021 – wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w populacji chorych ze zdiagnozowaną postacią kliniczną anomalii naczyniowych i/lub z obecnymi klinicznie skomplikowanymi zmianami naczyniowymi;
- Maurani 2021 – wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne z fazą obserwacyjną przeprowadzone w populacji chorych z niskoprzepływowymi malformacjami naczyniowymi (ang. slow-flow malformations).

Ponadto, do niniejszego opracowania włączono wyniki dwóch opracowań wtórnych:

- Geeurickx 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);
- Wiegand 2022 – przegląd systematyczny badań pierwotnych opublikowanych do lipca 2021, dotyczących ogólnoustrojowej terapii sirolimusem wrodzonych malformacji limfatycznych w obrębie głowy i szyi u dzieci do 18 r.ż.

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



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

<p><b>Ji 2021</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: brak informacji</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne II fazy (wykluczono grupę placebo z powodów etycznych, ze względu na stan pacjentów zagrażający życiu lub funkcjonowaniu). <u>Interwencja</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sirolimus – doustnie w dawce początkowej 0,8 mg/m<sup>2</sup>, dwa razy na dobę. Następnie dawka była indywidualnie dostosowana do osiągnięcia minimalnego stężenia we krwi od 10 do 15 ng/ml.</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci otrzymali 12-miesięczne leczenie. Pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii w przypadku utrzymujących się korzyści wynikających z terapii sirolimusem, jeśli nie wystąpiły obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 0 do 14 lat;</li> <li>zdiagnozowana postać kliniczna anomalii naczyniowych (VA – ang. vascular anomaly) i/lub obecność klinicznie skomplikowanych zmian (definiowanych jako zagrażające życiu lub potencjalnie zagrażające życiu zmiany chorobowe, zmiany, które istotnie pogorszyły jakość życia pacjenta [QOL] z subiektywnego punktu widzenia z powodu bólu lub innych objawów [np. owrzodzenie i/lub krwawienie, osłabienie, zależne od lokalizacji poszczególnych zmian] lub zmiany, które mogły spowodować poważne komplikacje).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ekspozycja na chemioterapię, embolizację, skleroterapię lub inny zabieg terapeutyczny w ciągu 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania;</li> <li>poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>alergia na sirolimus lub inny analog rapamycyny;</li> <li>niemożność uczestniczenia w badaniu lub leczenia w ramach zaplanowanego badania.</li> </ul> <p><u>Do badania włączono N=126 pacjentów.</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe</u>:</p> <p>Po potwierdzeniu kwalifikowalności i rekrutacji do badania, pacjenci mieli wykonane badanie MRI w celu zmierzenia wyjściowej wielkości zmiany. Kontrolne pomiary wolumetryczne zmian przy użyciu MRI wykonano po 6 miesiącach leczenia, po roku leczenia, a następnie co roku.</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź zmiany chorobowej po 12 miesiącach leczenia sirolimusem. Do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego wykorzystano pomiary objętości po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w porównaniu z wyjściowymi objętościami VA.</p> <p><u>Drugorzędowe</u>:</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały stopień ciężkości choroby i QOL.</p> <p>Nasilenie choroby było oceniane w skali od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają silniejsze objawy i/lub niepełnosprawność funkcjonalną.</p> <p>Pomiary QOL obejmowały Pediatric Quality Life Inventory, wersja 4.0 (PedsQLTM4.0), Generic Core (przedział wiekowy 3-14 lat) oraz wagi niemowlęce (przedział wiekowy 0-24 miesiące).</p> <p>Ankiety wypełniali rodzice pacjentów przed rozpoczęciem badania i po 12 miesiącach terapii.</p> <p>Jeśli pacjent został wycofany z badania z powodu progresji choroby, pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe rejestrowano jako PD (ang. progressive disease).</p>
<p><b>Maurani 2021</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: Badanie zostało sfinansowane przez Francuskie Ministerstwo Spraw Społecznych i Zdrowia (Francuski Narodowy Program Badań Klinicznych [PHRC-N], 2014)</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne z fazą obserwacyjną obejmowało 59 dzieci w wieku od 6 do 18 lat z niskoprzepływowymi malformacjami naczyniowymi (ang. slow-flow malformations). <u>Interwencja</u>: Pacjenci przeszli etap obserwacji, a następnie przeszli do etapu interwencji, podczas którego otrzymywali doustnie sirolimus (docelowy poziom w surowicy 4-12 ng/ml). <u>Okres obserwacji</u>: Czas do zmiany etapu był losowy i trwał od 4 do 8 miesięcy, a cały okres badania trwał 12 miesięcy dla każdego pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pediatryczni w wieku od 6 do 18 lat ze skomplikowaną malformacją naczyniową nisko przepływową (VM, LM z wyjątkiem czystego makrotorbielowatego LM oraz złożone malformacje żylnolimfatyczne, w tym postaci syndromiczne) rozciągające się do tkanek leżących poniżej (podskórne tkanek i mięśni), potwierdzone badaniem rezonansu magnetycznego (MRI).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ MRI wymaga u dzieci w tym wieku sedacji;</li> <li>dzieci z malformacją naczyniową wymagającą natychmiastowego leczenia;</li> <li>osoby z przeciwwskazaniami do MRI lub sirolimusu (alergia, immunosupresja, przewlekła choroba zakaźna lub nowotworowa, niewydolność wątroby, cytopenia, hipercholesterolemia, ciąża oraz kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące antykoncepcji).</li> </ul> <p><u>Do badania włączono N=59 pacjentów.</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana objętości malformacji naczyniowych wykrytych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego MRI w jednostce czasu (tj. między okresem interwencji a okresem obserwacji).</li> </ul> <p>Ocena skanów MRI została przeprowadzona centralnie w sposób zaślepiony przez jednego radiologa.</p> <p><u>Drugorzędowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>subiektywne punkty końcowe: ból, krwawienie, sączenie, jakość życia i bezpieczeństwo.</li> </ul>

**Tabela 4. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych.**

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p><b>Geeurickx 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy przypadków, serie przypadków i badania kliniczne opublikowane między 2010 r. a 1 maja 2019 r.;</li> <li>Udokumentowane leczenie sirolimusem pacjentów z malformacjami naczyniowymi (każdego rodzaju, zgodnie z klasyfikacją ISSVA);</li> <li>Raportowana możliwa do oceny odpowiedź na sirolimus w zakresie rozmiaru zmian lub objawów;</li> <li>W pełni zakończone badania w języku angielskim, holenderskim i francuskim.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>recenzje artykułów lub odpowiedzi na artykuły już włączone do badania;</li> <li>pisemne sprawozdania z seminariów oraz artykuły, które nie zawierały żadnych dodatkowych danych ani przypadków;</li> <li>pacjenci z mutacjami TSC i niesklasyfikowanymi anomaliami.</li> </ul> <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><b>Skuteczność:</b></p> <p>Po analizie danych z zebranych opisów przypadków i badań klinicznych autorzy wskazali, że po 6 miesiącach leczenia wielkość malformacji zmniejszyła się co najmniej u 67% (n=10) pacjentów z malformacjami żylnymi (ang.venous malformations, VM), u 93% (n=14) pacjentów z zespołem gumiatych zmian barwnikowych i u wszystkich pacjentów z brodawkowatymi VM (n=10). Wielkość malformacji limfatycznych uległa poprawie u ponad 80% (n=37) pacjentów, nawet w przypadku rozległego zajęcia, takiego jak choroba Gorhama-Stouta i uogólniona anomalia limfatyczna. Ponadto u większości pacjentów z syndromicznymi malformacjami naczyniowymi doszło do zmniejszenia rozmiaru zmian i nastąpiła poprawa zgłaszanych objawów u prawie wszystkich pacjentów, niezależnie od rodzaju malformacji.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <p>Działania niepożądane 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).</p>
<p><b>Wiegand 2022</b> <u>Źródło finansowania:</u> Finansowanie Open Access włączone i zorganizowane przez Projekt DEAL</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania skupiające się na ogólnoustrojowej terapii sirolimusem LM głowy i szyi u dzieci (&lt;18 lat), które zostały opublikowane w języku angielskim, hiszpańskim, francuskim i niemieckim,</li> <li>badania opublikowane do lipca 2021 r.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, przeglądy narracyjne, komentarze, korespondencja, listy);</li> <li>badania dotyczące zarówno dorosłych, jak i dzieci;</li> <li>lokalizacja LM (malformacji naczyń limfatycznych) wewnątrz i na zewnątrz głowy i szyi, które nie</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28 serii przypadków i opisów przypadków</li> <li>dwa prospektywne badania</li> </ul> <p>obejmujące łącznie 105 dzieci leczonych sirolimusem w przypadku LM głowy i szyi.</p> <p>Pacjenci w wieku od narodzin do 17 r.ż., stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 1: 1,21, (jednak nie u wszystkich pacjentów wskazano płeć). U 51 pacjentów (48,6%) zastosowano leczenie wstępne. Najczęstszymi zabiegami wstępnymi były: skleroterapia (n=30), operacja (n=7) oraz połączenie operacji i skleroterapii (n=7). Inne metody leczenia wstępnego obejmowały doogniskowe podanie triamcynolonu, sterydy w połączeniu z propranololem, sildenafil z propranololem, prednizon, laseroterapię oraz zabieg chirurgiczny połączony z terapią laserową.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>podają danych rozdzielnie dla głowy i szyi lub dla dzieci;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje z niedostateczną ilością informacji;</li> <li>• publikacje dotyczące leczenia miejscowego;</li> <li>• publikacje dotyczące uogólnionych anomalii limfatycznych, choroby Gorhama-Stouta, limfangiomatozy, fangiektazji limfatycznej i przewlekłego obrzęku limfatycznego, a także badań dotyczących pacjentów z malformacjami żylnymi i włośniczkowo-limfatyczno-żylnymi.</li> </ul> <p><u>Przeszukiwane bazy:</u> PubMed, Embase, and Google Scholar</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> nie podano</p>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p>96 dzieci (91,4%) odpowiedziało na leczenie sirolimusem. Częściową odpowiedź uzyskano u 95 pacjentów, natomiast u jednego noworodka zgłoszono odpowiedź całkowitą. Był to pacjent z dużym makrotorbielowatym LM twarzoczaszki, leczony sirolimusem od 15. dnia życia przez 12 miesięcy. Ze względu na całkowitą inwolucję LM w 12 miesiącu życia leczenie przerwano. Przez kolejny rok nie zaobserwowano nawrotu.</p> <p>Jak zauważyli autorzy, w wielu badaniach zmniejszenie objętości malformacji nie było podawane w sposób ilościowy. Używano określeń takich jak „wyraźna poprawa”, „znacząca redukcja objętości” czy „znaczący spadek”. Z tego powodu porównanie otrzymanych wyników jest możliwe w ograniczonym zakresie. W badaniach, w których podawano procentową redukcję objętości malformacji, ubytek wynosił od 49 do 90%. Niezależnie od redukcji LM, zauważono również poprawę w zakresie odczuwanego bólu u pacjentów.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <p>W 23 badaniach (n=82) raportowano zdarzenia niepożądane związane z terapią sirolimusem i prawdopodobnie będące jej wynikiem. W pięciu badaniach (n=8) u żadnego z pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane. W 18 badaniach (74) zgłoszono różne działania niepożądane, z których najczęstszymi były hiperlipidemia, neutropenia i infekcje, takie jak zapalenie tkanki łącznej.</p> <p>Nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). W trzech badaniach podawanie sirolimusu zostało przerwane lub zatrzymane z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie będących wynikiem leczenia sirolimusem. Strychowski i in. opisali dwóch pacjentów, którym przerwano terapię sirolimusem z powodu zdarzeń niepożądanych; w jednym przypadku podano antybiotyki dożylnie, u drugiego 13-letniego pacjenta wystąpiło łysienie, jednak pacjent zdecydował się wznowić przyjmowanie sirolimusu po 4 miesiącach od odstawienia. Zhang i in. poinformowali, że w niektórych przypadkach sirolimus był okresowo przerywany z powodu działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane nie korelowały ze stężeniem sirolimusu we krwi.</p> <p>U 46 pacjentów (43,8%) z pięciu badań profilaktycznie podano sulfametoksazolu trimetoprimu w celu zapobiegnięcia zapaleniu płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis</i>. Wystąpienie bakteryjnego zapalenia płuc podczas terapii sirolimusem odnotowano tylko w jednym z badanych przypadków, nie podano odpowiedzialnego patogenu. W tym przypadku odstąpiono od terapii sirolimusem i zastosowano u dziewczynki 2-tygodniową kurację imipenemem.</p> <p>Stosowanie sirolimusu poza wskazaniami rejestracyjnymi u dzieci z LM wymaga przemyślanej analizy stosunku korzyści do ryzyka i starannej obserwacji. Dzieci leczone sirolimusem z powodu LM mogą być narażone na znaczne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i dlatego należy je uważnie monitorować. Retrospektywny przegląd danych tabelarycznych z różnych ośrodków europejskich wykazał, że najpoważniejsze zdarzenia niepożądane obserwowano w pierwszym roku terapii sirolimusem, jednak poważne działania niepożądane mogą wystąpić również po dłuższym okresie leczenia. Występowanie poważnych działań niepożądanych podczas leczenia sirolimusem nie wydaje się być zależne od stężenia sirolimusu we krwi.</p>

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Ji 2021

Spośród 126 pacjentów włączonych do badania, u 98 (77,8%) wystąpiła odpowiedź na sirolimus i zaobserwowano zmniejszenie objętości zmian chorobowych o ponad 20% w ciągu 12 miesięcy. Odsetek odpowiedzi był wyższy (>80%) u pacjentów ze zwykłymi malformacjami limfatycznymi, malformacjami żylnymi, naczyniakośródbłoniakiem kaposiform (ang. kaposiform hemangioendothelioma) i złożonymi malformacjami z wyraźnym komponentem żylnym i/lub limfatycznym, niż wśród pacjentów z malformacjami tętniczo-żylnymi ( $p < 0,05$ ). Poprawę w ocenie nasilenia choroby i jakości życia uzyskano odpowiednio u 83,3% i 79,4% pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie błony śluzowej, występujące u 47 pacjentów. Poważniejsze zdarzenia niepożądane obejmowały odwracalne zapalenie płuc 4. stopnia u 3 pacjentów i infekcje górnych dróg oddechowych 4. stopnia u 1 pacjenta. Wszystkie te zdarzenia niepożądane uznano za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem.

#### Maurani 2021

Spośród 59 uczestników (35 dziewcząt [59,3%]; średnia wieku [odchylenie standardowe – SD], 11,6 [3,8] lat) 22 (37,3%) miało malformację żylną, 18 (30,5%) miało torbielowatą malformację limfatyczną, a 19 (32,2%) miało złożone malformacje, w tym formy syndromiczne. Różnice w objętości malformacji naczyniowych wykryte na obrazach rezonansu magnetycznego związane z okresem trwania badania nie różniły się istotnie między okresem interwencyjnym (IP) a okresem obserwacji (OP) (wszystkie malformacje naczyniowe: średnia różnica [SD], –0,001 [0,007]; malformacje żyłne: średnia różnica [SD], 0,001 [0,004]; złożone wady rozwojowe: średnia różnica [SD], 0,001 [0,009]). Jednak istotne zmniejszenie objętości zaobserwowano u dzieci z malformacjami limfatycznymi (średnia różnica [SD], –0,005 [0,005]). Sirolimus wykazał pozytywny wpływ na zmniejszenie odczuwanego bólu. Średnia [SD] punktacja bólu na jednostkę czasu istotnie zmniejszyła się pomiędzy OP a IP dla malformacji naczyniowych ogółem (3,5 [3,2] vs 1,8 [2,3];  $p=0,004$ ) oraz dla złożonych malformacji (5,1 [3,2] vs 2,1 [2,6];  $p=0,009$ ), natomiast zmiana nie była znacząca dla pacjentów z LM i VM. W przypadku krwawienia i sączenia występującego u 23 pacjentów (39,0%) na początku badania, odsetek ten utrzymał się do czasu przejścia z etapu OP na IP, a następnie odsetek ten uległ znacznemu zmniejszeniu: początkowo, występowanie krwawienia obserwowano u 12 pacjentów z LM i 11 ze złożonymi malformacjami, a sączenie występowało u 18 pacjentów (30,5%) (w tym 8 z LM i 10 ze złożonymi malformacjami), po leczeniu sirolimusem, w 12. miesiącu obserwowano występowanie krwawienia u 3 [5,1%], a sączenia u 8 [13,6%]. Podczas leczenia sirolimusem u 56 spośród 59 pacjentów wystąpiło 231 zdarzeń niepożądanych (5 ciężkich zdarzeń niepożądanych, żadne nie zagrażające życiu). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było owrzodzenie jamy ustnej (u 29 pacjentów [49,2%]).

## 3.2. Podsumowanie

W ramach niniejszego raportu, podobnie jak we wcześniejszych opracowaniach nr OT.434.16.2017 oraz OT.4321.66.2019, nie odnaleziono dowodów naukowych dla zastosowania sirolimusu we wskazaniu angiomatoza.

Zgodnie z aktualną klasyfikacją anomalii naczyniowych Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Anomaliami Naczyniowymi ISSVA 2018 (ang. International Society For The Study of Vascular Anomalies), wśród anomalii naczyniowych<sup>1</sup> wyodrębniono dwie główne grupy: guzów naczyniowych (ang. vascular tumors) oraz malformacji naczyniowych (ang. vascular malformations), a także zmiany naczyniowe tymczasowo nieklasyfikowane, o zróżnicowanym charakterze. Wśród zmian tymczasowo nieklasyfikowanych występują m.in. angiomatozy: angiomatoza skórno-trzewna z trombocytopenią (ang. cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia) oraz angiomatoza tkanek miękkich (ang. angiomatosis of soft tissue). Angiomatoza może być również związana z jednostkami chorobowymi takimi jak zespół Sturge-Weber<sup>2</sup> (ang. Sturge-Weber syndrome) oraz choroba von Hippel-Lindau<sup>3</sup> (ang. von Hippel-Lindau disease), należącymi do malformacji naczyniowych. Angiomatoza zatem

<sup>1</sup> Anomalie naczyniowe stanowią heterogenną grupę patologii układu krążenia charakteryzujących się zmianami morfostrukturalnymi i/lub czynnościowymi o różnym charakterze, nasileniu i zakresie, które mogą dotyczyć każdego rodzaju naczyń krwionośnych i/lub limfatycznych, dowolnego kalibru i obszaru anatomicznego (Źródło: SISAV 2022).

<sup>2</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=3205&lng=PL](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3205&lng=PL) [data dostępu: 27.02.2023 r.]

<sup>3</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PL&data\\_id=99&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Hippel-Lindau&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Choroba-von-Hippel-a-i-Lindau-a&title=Choroba%20von%20Hippel-a%20i%20Lindau-a&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=99&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hippel-Lindau&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Choroba-von-Hippel-a-i-Lindau-a&title=Choroba%20von%20Hippel-a%20i%20Lindau-a&search=Disease_Search_Simple) [data dostępu: 27.02.2023 r.]



jest pojęciem szerokim, nie kryje się pod nim żadna konkretna jednostka chorobowa, lecz może wystąpić w wielu schorzeniach. Z powodu trudności z klasyfikacją angiomatozy, podobnie jak we wcześniejszych ocenach, zdecydowano o włączeniu do przeglądu dowodów dotyczących anomalii naczyniowych z zastrzeżeniem, że jest to kategoria znacznie szersza niż wskazanie będące przedmiotem oceny.

Istotnym ograniczeniem dla wcześniejszych ocen leku sirolimus we wskazaniu angiomatoza, była niewielka ilość dostępnych dowodów naukowych. W ramach wyszukiwania dowodów do niniejszego raportu włączono dwa badania kliniczne II fazy: Ji 2021, dot. chorych ze zdiagnozowaną postacią kliniczną anomalii naczyniowych i/lub z obecnymi klinicznie skomplikowanymi zmianami naczyniowymi oraz Maurani 2021, przeprowadzone w populacji chorych z niskoprzepływowymi malformacjami naczyniowymi. Odnaleziono również dwa przeglądy systematyczne: Geeurickx 2021 dot. pacjentów z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi i Wiegand 2022 dot. populacji z wrodzonymi malformacjami limfatycznymi w obrębie głowy i szyi u dzieci do 18 r.ż.

W badaniu eksperymentalnym Ji 2021 spośród 126 pacjentów włączonych do badania, u 98 (77,8%) wystąpiła odpowiedź na sirolimus i zaobserwowano zmniejszenie objętości zmian chorobowych o ponad 20% w ciągu 12 miesięcy. Z kolei w badaniu Maurani 2021 zmiany objętości malformacji naczyniowych na jednostkę czasu nie były statystycznie istotne dla populacji całościowej, jednak istotnie statystycznie różnice zaobserwowano w grupie pacjentów z malformacjami limfatycznymi (średnia różnica [SD], -0,005 [0,005]). Jak wskazali autorzy, sirolimus wykazał również pozytywny wpływ na odczuwanie bólu (szczególnie w przypadku złożonych wad rozwojowych), a także na krwawienia, śaczenie, samoocenę skuteczności terapii i jakość życia. Z kolei w przeglądzie systematycznym Geeurickx 2021 autorzy zaobserwowali, że po 6 miesiącach leczenia wielkość malformacji zmniejszyła się co najmniej u 67% (n=10) pacjentów z malformacjami żylnymi, u wszystkich pacjentów z brodawkowatymi VM (n=10) oraz u ponad 80% pacjentów z LM (n=37).

Warto zwrócić uwagę na wyniki przeglądu systematycznego Wiegand 2022 dotyczącego leczenia malformacji limfatycznych u dzieci w obrębie głowy i szyi. Spośród 105 dzieci, 96 (91,4%) odpowiedziało na leczenie sirolimusem. U 95 pacjentów uzyskano odpowiedź częściową, natomiast u jednego noworodka zgłoszono odpowiedź całkowitą. Był to pacjent z dużym makrotorbielowatym LM twarzoczaszki, leczony sirolimusem od 15. dnia życia przez 12 miesięcy. Ze względu na całkowitą inwolucję LM w 12 miesiącu życia leczenie przerwano, a przez kolejny rok nie zaobserwowano nawrotu.

Jak zauważyli autorzy przeglądu Wiegand 2022, w wielu badaniach zmniejszenie objętości malformacji nie było podawane w sposób ilościowy. Używano określeń takich jak „wyraźna poprawa”, „znacząca redukcja objętości” czy „znaczący spadek”. Z tego powodu porównanie otrzymanych wyników jest możliwe jedynie w ograniczonym zakresie. W badaniach, w których podawano procentową redukcję objętości malformacji, ubytek objętości wynosił od 49 do 90%. Niezależnie od redukcji LM, zauważono również poprawę w zakresie odczuwanego bólu u pacjentów. Jednak, jak podali autorzy, stosowanie sirolimusu poza wskazaniami rejestracyjnymi u dzieci z LM wymaga przemyślanej analizy stosunku korzyści do ryzyka i starannej obserwacji. Dzieci leczone sirolimusem z powodu LM mogą być narażone na znaczne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i dlatego należy je uważnie monitorować.

Zebrane dowody dotyczące skuteczności sirolimusu są spójne z dowodami przedstawionymi w poprzednim raporcie nr OT.4321.66.2019. Wyniki jednoramiennych badań II fazy Ozeki 2019 i Hammer 2018 wykazały możliwy korzystny wpływ sirolimusu na jakość życia pacjentów i zmniejszenie nasilenia objawów u pacjentów z anomalią naczyniowymi.

Odnaleziono nowe dane w zakresie bezpieczeństwa terapii sirolimusem. W badaniu klinicznym Maurani 2022, podczas leczenia sirolimusem u 56 spośród 59 pacjentów wystąpiło 231 zdarzeń niepożądanych (5 ciężkich zdarzeń niepożądanych, żadne nie zagrażające życiu). Najczęstszym zdarzeniem niepożądany było owrzodzenie jamy ustnej (występujące u 29 pacjentów [49,2%]). Natomiast jak wskazuje przegląd systematyczny Wiegand 2022, w 23 publikacjach spośród analizowanych 30 raportowano zdarzenia niepożądane związane z terapią sirolimusem, a najczęstszymi były hiperlipidemia, neutropenia i infekcje, takie jak zapalenie tkanki łącznej. Aktualne doniesienia również wskazują na stosunkowo dobrą tolerancję leczenia.

W badaniach uwzględnionych w raporcie z 2017 r., pojawiły się doniesienia o ciężkich i zagrażających życiu zdarzeniach niepożądanych związanych z działaniem sirolimusu (badanie Adams 2016, w którym uczestniczyło 60 pacjentów z różnymi anomalią naczyniowymi, okres obserwacji ok. 12 mies., dawka początkowa sirolimusu 0,8 mg/m<sup>2</sup> 2x dziennie), natomiast autorzy publikacji włączonych do analizy z 2020 r. Ozeki 2019 i Hammer 2018 ocenili, że terapia sirolimusem (dawkowanie zbliżone do stosowanego w badaniu Adams 2016) była dobrze tolerowana przez pacjentów. 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. Z kolei infekcje 3. stopnia (górných dróg oddechowych, zapalenie tkanki łącznej i zapalenie płuc) wystąpiły u 3 chorych w tym badaniu, jednak u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia.

Szczególnie istotnym ograniczeniem niniejszej analizy jest 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.



## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Ji 2021	Ji, Yi, et al. "A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies." <i>Journal of Vascular Surgery</i> 74.5 (2021): 1673-1681.
Geurickx 2021	Geurickx, Marlies, and Veerle Labarque. "A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations." <i>Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders</i> 9.5 (2021): 1321-1333.
Maurani 2021	Maruani, Annabel, et al. "Sirolimus (Rapamycin) for slow-flow malformations in children: the observational-phase randomized clinical PERFORMUS trial." <i>JAMA dermatology</i> 157.11 (2021): 1289-1298.
Wiegand 2022	Wiegand, S., A. Dietz, and G. Wichmann. "Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck." <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> 279.8 (2022): 3801-3810.

### Rekomendacje kliniczne

SISAV 2022	Stillo, Francesco, et al. "Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV)." <i>International angiology: a journal of the International Union of Angiology</i> 41.2 Suppl 1 (2022): 1-130. <a href="https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/SzcrQ1U2SzA3c3VXT3NIVnZqV2YrejhtMnBFV5UaHk4S2FNcWdBaERyS2dTS1I4R1JQYWmV3d6MDgyTGxhQw%253D%253D/R34Y2022S01A0001.pdf">https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/SzcrQ1U2SzA3c3VXT3NIVnZqV2YrejhtMnBFV5UaHk4S2FNcWdBaERyS2dTS1I4R1JQYWmV3d6MDgyTGxhQw%253D%253D/R34Y2022S01A0001.pdf</a> [data dostępu: 23.02.2023 r.]
VASCERN-VASCA 2022	Ghaffarpour, Nader, et al. "The VASCERN-VASCA working group diagnostic and management pathways for lymphatic malformations." <i>European journal of medical genetics</i> 65.12 (2022): 104637. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176972122200218X">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176972122200218X</a> [data dostępu: 23.02.2023 r.]
Mimura 2017	Mimura, Hidefumi, et al. "Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017." <i>Japanese Journal of Radiology</i> 38 (2020): 287-342.

### Pozostałe publikacje

ChPL Lek Rapamune	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 25.07.2022)
ISSVA 2018	ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies <a href="https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf">https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf</a> [data dostępu: 21.02.2023]

## 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	WDŚ [zł]
<b>135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus</b>								
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, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 06.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search angiomatosis[Text Word]	4839
2	Search "Angiomatosis"[Mesh]	8448
3	Search (angiomatosis[Text Word]) OR "Angiomatosis"[Mesh]	9052
4	Search sirolimus[Text Word]	23267
5	Search "Sirolimus"[Mesh]	22841
6	Search rapamycin[Text Word]	38009
7	Search rapamune[Text Word]	138
8	Search (((sirolimus[Text Word]) OR "Sirolimus"[Mesh]) OR rapamycin[Text Word]) OR rapamune[Text Word]	52208
9	Search "Vascular Malformations"[Mesh]	50801
10	Search (((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract]	225888
11	Search vascular[Title/Abstract]	662695
12	Search (((((malformation[Title/Abstract]) OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract]) OR anomalies[Title/Abstract])) AND vascular[Title/Abstract]	22362
13	Search (((("Angiomatosis"[Mesh]) OR ((angiomatosis[Text Word]) OR "Angiomatosis"[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]))	73090
14	Search ((((((sirolimus[Text Word]) OR "Sirolimus"[Mesh]) OR rapamycin[Text Word]) OR rapamune[Text Word])) AND (((("Angiomatosis"[Mesh]) OR ((angiomatosis[Text Word]) OR "Angiomatosis"[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]))	314
15	Search: ((((((sirolimus[Text Word]) OR "Sirolimus"[Mesh]) OR rapamycin[Text Word]) OR rapamune[Text Word])) AND (((("Angiomatosis"[Mesh]) OR ((angiomatosis[Text Word]) OR "Angiomatosis"[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: from 2020/4/3 - 2023/2/6	128

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 06.02.2023 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp hemangiomatosis/	5293
#2	angiomatosis.ab,kw,ti.	1794
#3	1 or 2	5765
#4	exp congenital blood vessel malformation/	95089
#5	vascular.ab,kw,ti.	856441
#6	malformation.ab,kw,ti.	69305
#7	malformations.ab,kw,ti.	82825
#8	anomaly.ab,kw,ti.	57394
#9	anomalies.ab,kw,ti.	110438
#10	6 or 7 or 8 or 9	258275
#11	5 and 10	30486
#12	3 or 4 or 11	112087
#13	exp sirolimus/	5442
#14	sirolimus.ab,kw,ti.	16714
#15	rapamycin.ab,kw,ti.	46728
#16	rapamune.ab,kw,ti.	250
#17	13 or 14 or 15 or 16	63943
#18	12 and 17	673
#19	limit 18 to (embase and yr="2020 -Current")	181

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 06.02.2023 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Angiomas] explode all trees	16
#2	(angiomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#3	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	413
#4	(malformation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4428
#5	(anomaly):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2687
#6	#4 OR #5	6643
#7	(vascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52689
#8	#7 AND #6	454
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #8	799
#10	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	3031
#11	(sirolimus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4200
#12	(rapamycin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1699
#13	(rapamune):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	140
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	5397
#15	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date Between Apr 2020 and Mar 2023	10