



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rapamune (sirolimusum)

**we wskazaniu: zespół gumniastych
zmian barwnikowych**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków
publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-18/2015

Data ukończenia: 29 lipca 2015 r.

Wykaz skrótów

AHRQ – ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*
AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfacji
BRBNS – (ang. *blue rubber bleb nevus syndrome*), zespół gumiastych zmian barwnikowych, zespół gumiastych pęcherzyków znamionowych, zespół Beana
CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CCM – ang. *Cerebral Cavernous Malformation*
CD – cena detaliczna
CLOVES - ang. *Congenital Lipomatosis with Overgrowth, Vascular malformation and Epidermal naevus, Scoliosis*
CM - ang. *capillary malformation*
CM-AVM – ang. *Capillary Malformation–ArterioVenous Malformation*
CMTC – *Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita*
DGL – Departament Gospodarki Lekami
DSA – (ang. *Digital Subtraction Angiography*), cyfrowa angiografia subtrakcyjna
EAN – (ang. *European Article Number*), Europejski Kod Towarowy
EMA – ang. *European Medicines Agency*
FDA – (ang. *Food and Drug Administration*), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GIN – ang. *Guidelines International Network*
GLA – ang. *Generalized Lymphatic Anomaly*
GVM – ang. *Glomovenous Malformation*
HAS – fran. *Haute Autorité De Santé*
Hb - hemoglobina
HHT – (ang. *Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia*), wrodzona naczyniakowatość krwotoczna
HTA – (ang. *Health Technology Assessment*)
KCE – ang. *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre*
LDH – (ang. *Lactate dehydrogenase*), dyhydrogenaza mleczanowa
MZ - Ministerstwo Zdrowia
MRI – (ang. *Magnetic Resonance Imaging*), badanie obrazowe przy pomocy rezonansu magnetycznego
NEUT - neutrofile
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC – ang. *National Guideline Clearinghouse*
NHMRC – ang. *National Health and Medical Research Council*
NICE – ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NICH – (ang. *Non-Involuting Congenital Haemangioma*), naczyniaki wrodzone niezanikające
Obwieszczenie MZ – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PBAC – ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PICH – (ang. *Partly Involuting Congenital Haemangioma*), naczyniaki wrodzone częściowo zanikające
PLT – płytki krwi
PTAC – ang. *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*
RICH - (ang. *Rapidly Involuting Congenital Haemangioma*), naczyniaki wrodzone szybko zanikające
SIGN – ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SMC – ang. *Scottish Medicines Consortium*
UCZ – Urzędowa Cena Zbytu
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG – (ang. *ultrasonography*), badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)
VEGF – (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VMCM – ang. *Venous Malformation Cutaneomucosal*
Wytyczne - Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny.....	5
2.1. Interwencja oceniana i komparatory	8
2.1.1. Interwencja oceniana	8
2.1.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	8
2.1.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
2.1.2. Komparatory	9
2.1.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	9
2.1.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	9
2.1.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	10
2.1.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	10
2.1.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	10
2.1.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	10
2.1.3. Liczebność populacji	11
3. Opinie ekspertów	11
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	12
4.1. Rekomendacje kliniczne	12
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	14
5. Finansowanie ze środków publicznych	14
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	14
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	14
6. Wskazanie dowodów naukowych	15
6.1. Analiza kliniczna.....	15
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	15
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	15
7. Podsumowanie	22
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	22
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	23
8. Załączniki	24
8.1. Strategie wyszukiwania publikacji syrolimus we wskazaniu zespół gumniastych zmian barwnikowych	24
8.2. Diagram metodologii włączania badań syrolimus we wskazaniu zespół gumniastych zmian barwnikowych	25
8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy.....	25
9. Piśmiennictwo	26

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2015-07-24 PLA.4600.279.2015.2.DJ
---	--------------------------------------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Lek stosowany we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla którego wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345):

1. Rapamune (sirolimusum), roztwór doustny, 1 ml/ml, op. 60 ml (but. + 30 strzyk.), EAN:5909990893645,
2. Rapamune (sirolimusum), tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., EAN: 5909990985210

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

1. Rapamune (sirolimusum), roztwór doustny, 1 ml/ml, op. 60 ml (but. + 30 strzyk.), EAN:5909990893645,
2. Rapamune (sirolimusum), tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., EAN: 5909990985210

Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii

Pfizer Limited, Wielka Brytania

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

Zespół gumiatych zmian barwnikowych.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.07.2015 r. znak PLA.4600.279.2015.2.DJ Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA. Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581).

Niniejsze opracowanie dotyczy: Rapamune (sirolimusum), roztwór doustny, 1 ml/ml, op. 60 ml (but. + 30 strzyk.), EAN: 5909990893645 oraz Rapamune (sirolimusum), tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., EAN: 5909990985210.

Dnia 28 lipca 2015 r. Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych właściwych w danej dziedzinie, lecz nie otrzymała stosownej opinii.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół gumiatych zmian barwnikowych, zespół gumiatych pęcherzyków znamionowych, zespół Beana (ang. *blue rubber bleb nevus syndrome – BRBNS, Bean syndrome*) jest wadą naczyniową żylną, charakteryzującą się licznymi malformacjami naczyniowymi w obrębie skóry kończyn i tułowia. Rzadkie opisy dotyczą również skóry głowy i narządów wewnętrznych, co może być przyczyną ciężkich powikłań. Choroba została po raz pierwszy opisana w 1860 r. przez Gascayen'a, następnie w 1958 r. przez Bean'a.

Wg publikacji *Taczanowska 2013* nieprawidłowości naczyniowe u dzieci są powszechnie występującymi zaburzeniami rozwojowymi. Obraz tych zmian jest różnorodny: od małych, samoistnie zanikających do zagrażających życiu dziecka do trwale szpecących i wywołujących poważne skutki funkcjonalne. Wśród tych nieprawidłowości należy wymienić:

- 1) guzy naczyniowe (z których większość stanowią naczyńniaki wczesnodziecięce),
- 2) wady naczyniowe.

Według publikacji *Taczanowska 2013*: „Mimo istotnego zróżnicowania biologicznych cech decydujących o przebiegu klinicznym i możliwościach leczenia wciąż w potocznym języku powszechnie używa się nazwy „naczyńniak” do określenia każdego rodzaju tych zmian, co jest niepoprawne.” Autorzy publikacji *Wassef 2015* wymieniają m.in. klasyfikacje WHO, które są niejednoznaczne oraz klasyfikację Virchow'a, która opiera się na cechach morfologicznych, a nie biologicznych. Również *Fishmann 2005* przedstawia opinię, że nazewnictwo używane w przypadku anomalii naczyniowych oparte na podziale morfologicznym zmian jest niejednoznaczne i nie obrazuje różnic w metodach leczenia możliwych do zastosowania w konkretnych zmianach. Według autora tej publikacji przełomem jest klasyfikacja oparta na zróżnicowaniu biologicznym.

Takim podziałem jest klasyfikacja ISSVA (ang. *International Society for the Study of Vascular Anomalies*), po raz pierwszy przedstawiona w 1996 r. (oparta na „Klasyfikacji biologicznej zmian naczyniowych skóry i tkanek miękkich” wg Mulliken i Glowacki) oraz ostatni raz zaktualizowana w 2014 roku. Według niej wady naczyniowe dzielą się na:

▪ guzy naczyniowe:

- ✓ łagodne guzy naczyniowe:
 - naczyńniaki wczesnodziecięce (ang. *haemangioma of infancy*),
 - naczyńniaki wrodzone (ang. *congenital haemangioma*),
 - naczyńniaki wrodzone niezaniakające, NICH (ang. *Non-Involuting Congenital Haemangioma*),

- naczyńki wrodzone szybko zanikające, RICH (ang. *Rapidly Involuting Congenital Haemangioma*),
- naczyńki wrodzone częściowo zanikające, PICH (ang. *Partly Involuting Congenital Haemangioma*),
- angioblastoma (ang. *tufted angioma*),
- naczyńkośródbłoniaki wrzecionowatokomórkowe (ang. *spindle-cell hemangioma*),
- ang. *epithelioid hemangioma*,
- zrazikowe naczyńki włosowate (ang. *pyogenic granuloma*),
- inne;
- ✓ guzy lokalnie agresywne lub z pogranicza:
 - naczyńkośródbłoniak o typie mięsaka Kaposiego (ang. *Kaposiform hameangioendothelioma*),
 - wrzecionowatokomórkowy hemangioendothelioma (ang. *Retiform hemangioendothelioma*),
 - ang. *papillary intralymphatic angioendothelioma*,
 - ang. *composite hemangioendothelioma*,
 - mięsak Kaposiego (ang. *Kaposi sarcoma*),
 - inne;
- ✓ nowotwory złośliwe:
 - naczyńkiomięsaki,
 - *epithelioid hemangioendothelioma*,
 - inne;
- **wady naczyniowe (malformacje naczyniowe):**
 - ✓ proste:
 - kapilarne: wada naczyń włosowatych CM (ang. *capillary malformation*); CMTc (ang. *Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita*); teleangiektazje (ang. *telangiectasia*); *Nevus simplex* i inne,
 - **żylne: zespół gumiastych zmian barwnikowych BRBNS (ang. *Blue Rubber Bled Naevus*)**; CCM, ang. *Cerebral Cavemous Malformation*; GVM, ang. *Glomuvenous malformation*; rodzinne VMCM (ang. *Venous Malformation cutaneomucosal*),
 - limfatyczne: typu *microcystic*, *macrocytic* oraz mieszane; GLA (ang. *Generalized Lymphatic Anomaly*); związane z chorobą Gorham-Stout; ang. *Channel type lymphatic malformation*; inne niż wymienione poniżej typy obrzęków limfatycznych pierwotnych oraz inne,
 - obrzęk limfatyczny pierwotny: zespół Nonne-Milroy; dziedziczny pierwotny obrzęk limfatyczny; ang. *lymphedema-distichiasis*; ang. *hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia*; ang. *primary lymphedema with myelodysplasia*, pierwotny obrzęk limfatyczny z mielodysplazją; ang. *primary generalized lymphatic anomaly*; ang. *microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome*; ang. *lymphedema-choanal atresia*,
 - wady naczyniowe tętniczo-żylne oraz wrodzone przetoki tętniczo-żylne: sporadyczne, CM-AVM, ang. *Capillary Malformation-ArterioVenous Malformation*; HHT, wrodzona naczyńkowatość krwotoczna (ang. *Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia*) i inne,
 - ✓ mieszane,
 - ✓ wady naczyniowe typu "channel" ("truncal"), które mogą dotyczyć naczyń limfatycznych, żylnych oraz tętniczych. Są to anomalie dotyczące m.in. długości naczyń, ich przebiegu, liczby, średnicy,
 - ✓ związane z innymi anomaliami:
 - zespół Klippel-Trenaunay'a,
 - zespół Parkes Weber'a,
 - zespół Servelle-Martorell'a,
 - zespół Sturge-Weber,
 - zespół Maffucci'ego,
 - makrocefalia,
 - mikrocefalia

- o zespół CLOVES (ang. *congenital lipomatosis with overgrowth, vascular malformation and epidermal naevus, scoliosis*),
- o zespół Proteusza,
- o zespół Bannayan'a-Riley'a-Ruvalcáb'y.

Źródło: Dobru 2004, Fishmann 2005, Jamróz 2013, Taczanowska 2013, Wassef 2015, http://www.issva.org/content.aspx?page_id=22&club_id=298433&module_id=152904 (data dostępu: 28.07.2015 r.)

Diagnostyka

W diagnostyce stosuje się badanie USG z oceną przepływu metodą Dopplera (zmiany skórne, położone powierzchownie), badanie TK i angio-TK (zmiany w narządach wewnętrznych, w jamie brzusznej i miednicy, położone głęboko), rzadziej angiografia klasyczna lub DSA oraz badanie MRI, które ze względu na wysoką rozdzielczość tkankową przydatne jest zwłaszcza w obrazowaniu zmian w tkankach miękkich – narządach mięszzowych i układzie mięśniowo-szkieletowym oraz ośrodkowego układu nerwowego (w obrębie mózgowia i struktur kanału kręgowego). Przeskórne podanie kontrastu bezpośrednio do malformacji pod kontrolą fluoroskopii jest wykonywane jako wstępny etap leczenia metodą skleroterapii. W diagnostyce obrazowej często występujących zmian naczyniowych w przewodzie pokarmowym poza badaniem TK coraz częściej stosuje się również badanie MR uzupełnione o technikę enteroklizy lub enterografii. Badanie endoskopowe ma przewagę nad metodami diagnostyki obrazowej, ponieważ pozwala wdrożyć również procedury lecznicze, jednak jest to badanie inwazyjne i jego wykorzystanie w zakresie zmian w jelicie cienkim jest ograniczone, pomocna jest tutaj endoskopia kapsułkowa. Diagnostyka krwawień z przewodu pokarmowego, których powodem mogą być m.in. malformacje naczyniowe, opiera się na badaniu scyntygraficznym z użyciem znakowanych erytrocytów.

Źródło: Jamróz 2013

Objawy

Objawy kliniczne zespołu mogą występować już przy urodzeniu lub rzadziej ujawnić się dopiero w wieku dojrzałym. Wykwity dotyczą najczęściej skóry, rzadziej błon śluzowych jamy ustnej i/lub narządów płciowych. Zmiany skórne mają charakter miękkich guzków o spistości podobnej do gumy, barwy sinoniebiskiej lub purpurowej. Średnica zmian jest różna, jednak zwykle nie przekracza 5 cm. Ich liczba bywa zmienna od pojedynczych zmian, do kilkuset wykwitów. Wykwity skórne mają tendencję do powolnego wzrostu, stałego zwiększania się ich liczby wraz z wiekiem i nie ustępują samoistnie. Typowy obraz histologiczny potwierdza rozpoznanie BRBNS. Malformacje występują w obrębie przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Mogą one być przyczyną przewlekłego krwawienia. Do ciężkich powikłań należą: wgłobienie, niedrożność i ostre krwawienie. Objawy neurologiczne wynikają z lokalizacji malformacji naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Do neurologicznej manifestacji zespołu należą: napady padaczkowe, niedowład, ataksja, zaburzenia widzenia, utrata wzroku, dyzartria, afazja, oftalmoplegia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Opisano przypadki zajęcia rdzenia kręgowego, kości i stawów, płuc, oskrzeli, nerek, pęcherza moczowego i cewki moczowej, gardła, serca, wątroby, śledziony, krezki i mięśni. W rozpoznaniu różnicowym zmian skórnych należy brać pod uwagę inne malformacje naczyniowe.

Źródło: Jamróz 2013

Etiologia i czynniki ryzyka

Przyczyna choroby pozostaje nieznana. Zespół BRBN występuje najczęściej sporadycznie, jednak znane są przypadki dziedziczenia autosomalnie dominującego. Choroba dotyka wszystkie rasy, ale najczęściej występuje u rasy kaukaskiej. Choroba występuje u obu płci z jednakową częstością. Początek zmian pojawia się zwykle we wczesnym dzieciństwie.

Źródło: Dobru 2004, Jamróz 2013

Epidemiologia

Do tej pory w literaturze opisano 150-200 przypadków. Nie odnaleziono danych dla Polski, wydaje się jednak że są to pojedyncze przypadki.

Źródło: Cardoso 2014, Margolin 2014, Samochocki 2008

Leczenie

Opisano w rozdz.4.1. Rekomendacje kliniczne.

2.1. Interwencja oceniana i komparatory

2.1.1. Interwencja oceniana

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	1. Rapamune (syrolimus), roztwór doustny, 1 ml/ml, op. 60 ml (but+30 strzyk.), EAN:5909990893645, 2. Rapamune (syrolimus), tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., EAN: 5909990985210
Substancja czynna	syrolimus
Droga podania	doustnie
Kod ATC	kod ATC: L04AA10 grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Mechanizm działania	<p>„Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.”</p> <p>Komentarz analityków Agencji: Zastosowanie syrolimusa w leczeniu BRBNS wynika z mechanizmu działania na mTOR - syrolimus hamuje aktywność mTOR, zapobiega syntezie białek i następczej proliferacji i wzrostowi komórek, obniża produkcję VEGF i hamuje odpowiedź komórek na VEGF oraz hamuje angiogenezę (Hammill 2011, Ferres-Ramis 2015, Yuksekkaya 2012). Poniżej przedstawiono rycinę ilustrującą ten proces (za publ. Hammill 2011).</p>

Źródło: ChPL Rapamune

2.1.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Rapamune (syrolimus): Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub

umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

Źródło: ChPL Rapamune

2.1.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Rapamune (syrolimus) we wskazaniu zespół gumiatych zmian barwnikowych nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Agencja oceniała natomiast zasadność usunięcia świadczenia obejmującego podawanie syrolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0¹ i D18.1² realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (tabela poniżej).

Różnice w klasyfikacji pomiędzy wskazaniem ocenianym, tj. zespołem gumiatych zmian barwnikowych a naczyniakami wyjaśniono w rozdz. 2.1. Problem zdrowotny.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące syrolimusu

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. Rekomendacja Prezesa nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.	Treść: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 i D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Uzasadnienie: Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu <u>naczyniaków krwionośnych i chłonnych</u> są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach.	Treść: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0; D18.1. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczyniaków krwionośnych i chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach.

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.1.2. Komparatory

W nawiązaniu do rozdz. 2.1. Problem zdrowotny, gdzie opisano klasyfikację i podział malformacji i naczyniaków oraz do rozdz. 4.1. Rekomendacje kliniczne, gdzie opisano możliwe opcje terapeutyczne, można stwierdzić, iż w przypadku zespołu gumiatych zmian barwnikowych nie ma jednoznacznej interwencji alternatywnej. Ze względu na brak opinii ekspertów trudno jest określić, czy w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce różnicuje się postępowanie lecznicze w zależności od rodzaju anomalii naczyniowej (malformacja vs naczyniak).

2.1.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Brak opinii ekspertów.

2.1.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Brak opinii ekspertów.

¹ ICD-10: D18.0: naczyniak krwionośny o dowolnym umiejscowieniu (<http://www.csioz.gov.pl/src/files/klasyfikacje/ICD10TomI.pdf> 29.07.2015 r.)

² ICD-10: D18.1: naczyniak chłonny o dowolnym umiejscowieniu (<http://www.csioz.gov.pl/src/files/klasyfikacje/ICD10TomI.pdf> 29.07.2015 r.)

2.1.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.1.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.1.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów.

2.1.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dotychczas Agencja nie opiniowała żadnych technologii w ocenianym wskazaniu. Oceniano natomiast interferon α -2b (w ramach zasadności usunięcia świadczenia realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”) i propranolol (w sprawie zasadności dalszego finansowania w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Substancje te były oceniane we wskazaniach – naczyniaki chłonne, naczyniaki wczesno niemowlęce, naczyniaki wczesno niemowlęce u dzieci do 18 roku życia, naczyniaki płaskie i naczyniaki jamiste.

Różnice w klasyfikacji pomiędzy wskazaniem ocenianym, tj. zespołem gumiatych zmian barwnikowych a naczyniakami wyjaśniono w rozdz. 2.1. Problem zdrowotny.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/opinie/rekomendacje Agencji dotyczące innych świadczeń

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Interferon alfa-2b		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 67/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.</p>	<p>Treść: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie interferonu-alfa-2b w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD 10: <u>D18.1</u> realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie: Dane kliniczne dotyczące zastosowania interferonu-alfa-2b w leczeniu <u>naczyniaków chłonnych</u> są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków, w których jednocześnie stosowano inne metody leczenia. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie rzeczywistej skuteczności klinicznej interferonu-alfa-2b we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>Treść: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie interferonu alfa-2b w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10 D18.1.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dane kliniczne dotyczące zastosowania interferonu-alfa-2b w leczeniu naczyniaków chłonnych są niewystarczające, aby jednoznacznie określić bezpieczeństwo i skuteczność klinicznej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Odnalezione publikacje ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków, w których jednocześnie stosowano inne metody leczenia.</p>
propranolol		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 371/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.</p>	<p>Treść: Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – leczenie <u>naczyniaków wczesnoniemowlęcych</u> – u dzieci do 18 roku życia. Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce</p>	-

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>Produktu Leczniczego profilaktyka migreny – u dzieci do 6 roku życia.</p> <p>Uzasadnienie: Umiarkowanej i słabej jakości badania kliniczne i wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propranololu w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych. Jednocześnie, pomimo, iż lek ten jest rekomendowany w praktyce klinicznej, dostępne wyniki badań klinicznych i przeglądów systematycznych nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności propranololu w profilaktyce migreny u małych dzieci.</p>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 320/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.	<p>Treść: Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - profilaktyka napadów anoksemicznych, leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 roku życia, <u>naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia, naczyniaki płaskie naczyniaki jamiste.</u></p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie propranololu w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną.</p>	

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.1.3. Liczebność populacji

Agencja nie otrzymała opinii ekspertów dotyczących liczebności populacji w danym wskazaniu.

3. Opinie ekspertów

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja wystąpiła do Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii, chirurgii dziecięcej i dermatologii o przekazanie opinii w sprawie objęcia refundacją leku Rapamune (syrolimus) we wskazaniu zespół gumiatych zmian barwnikowych.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi w powyższej sprawie.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 28.07.2015 r. wykonano wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Wyszukiwaniem objęto następujące strony internetowe:

- Guidelines International Network – GIN <http://www.g-i-n.net/>,
- Anglia i Walia – NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- Australia – NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- Francja – Prescrire International (ang) www.english.prescrire.org,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – KCE <http://kce.fgov.be>,
- National Guideline Clearinghouse – NGC www.guideline.gov,
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>,
- Szkocja – SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>,
- USA – Agency of Healthcare Research and Quality – AHRQ <http://www.ahrq.gov>,
- Trip DataBase www.tripdatabase.com.

W nawiązaniu do rozdz. 2.1. *Problem zdrowotny*, gdzie opisano klasyfikację, podział i różnice pomiędzy malformacjami i naczyńiakami, zdecydowano się włączyć do raportu tylko te publikacje, które opisują postępowanie kliniczne w malformacjach naczyniowych (a nie naczyńiakach). Dlatego podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *blue rubber bleb nevus syndrome*, *Bean syndrome*, *vascular malformations*, *vascular abnormalities*. W celu odnalezienia polskich rekomendacji klinicznych przeszukano również strony polskich towarzystw naukowych oraz bibliografie odnalezionych publikacji na temat ocenianego wskazania.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych opisujących leczenie ocenianego wskazania, tj. zespołu gumiatych zmian barwnikowych. W związku z tym zdecydowano się przedstawić metody leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych opisane w publikacjach odnalezionych podczas wyszukiwania przeprowadzonego dla badań pierwotnych oraz w bibliografii do tych pozycji.

Tabela 4. Opis metod dotyczących leczenia stosowanego w malformacjach naczyniowych

Autor	Metody leczenia ocenianego wskazania
<i>Ferres-Ramis 2015</i>	W leczeniu BRBNS nie ma optymalnej terapii. Autor publikacji wymienia następujące opcje terapeutyczne: leczenie chirurgiczne (plazmą argonową, utworzenie anastomozy jelitowej w poważnych przypadkach). Leczenie lekami antyangiogenicznymi (kortykosterydy, propranolol, interferon alfa) daje słabe efekty. Autor wspomina o doniesieniach nt. syrolimusu w leczeniu BRBNS.
<i>Margolin 2014</i>	W przypadku zespołu gumiatych zmian barwnikowych autor wymienia następujące metody leczenia: <ul style="list-style-type: none">▪ kortykosteroidy, interferon alfa, talidomid, syrolimus,▪ zabieg chirurgiczny,▪ terapia wspomagająca tj., transfuzja koncentratu krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych.
<i>Dasgupta 2014</i>	Publikacja dotyczy leczenia trzewnych malformacji naczyniowych. W przypadku zespołu gumiatych zmian barwnikowych, opisano możliwość ich występowania w przewodzie pokarmowym. Te patologiczne zmiany chorobowe mogą powodować krwawienia, które wywołują anemię. Jeżeli u danego pacjenta koniecznie jest wykonywanie wielu transfuzji krwi, jest to wskazaniem do zabiegu chirurgicznego . Ponieważ krwawienia te są niewielkie i często nie ma możliwości zidentyfikowania dokładnego ich miejsca, zaleca się usunięcie wszystkich zmian, które są widoczne w świetle przewodu pokarmowego. Publikacja odwołuje się również do możliwości kontroli krwawienia ze zmian w przewodzie pokarmowym przy pomocy syrolimusu , podkreślając, że doświadczenia z terapią tym lekiem w opisywanym wskazaniu jest niewielkie przy jednoczesnym braku danych odnoszących się do tego, czy po przerwaniu terapii syrolimusem występuje nawrót krwawienia ze zmian żylnych.
<i>Blatt 2013</i>	Przegląd literatury opisujący aktualne metody farmakologiczne stosowane w leczeniu naczyńiaków, innych guzów naczyniowych oraz malformacji naczyniowych. Autorzy publikacji wymieniają produkt leczniczy Rapamune (syrolimus), jako substancję stosowaną m.in. w leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Siła rekomendacji została określona jako „C” (co oznacza, że dane pochodzą z praktyki klinicznej, opisanej

Autor	Metody leczenia ocenianego wskazania
	na mniej niż 5 przypadkach).
Taczanowska 2013	<p>Publikacja opisuje metody leczenia zarówno guzów naczyniowych, jak i wad naczyniowych. Dla wad naczyniowych żylnych (do których należy oceniane wskazanie) wymieniono następujące możliwości terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kompresjoterapia (leczenie uciskiem odbywa się na takiej zasadzie jak leczenie żyłaków u dorosłych. U dzieci konieczny jest indywidualny, na miarę, dobór ubrania uciskowego i regularne jego zmienianie. Tego rodzaju postępowanie ma charakter głównie objawowy i prewencyjny, może też uzupełniać inne metody leczenia), ▪ przeżyłowa skleroterapia (realizuje się ją poprzez podawanie do zmiany środków obliterujących, np. polidokanolu, siarczanu sodowego tetracydu, a koholu 95%), ▪ fotokoagulacja laserowa (dotyczy drobnych powierzchniowych zmian o charakterze wad naczyń żylnych), ▪ leczenie operacyjne (całkowite wycięcie może być niemożliwe z uwagi na rozległość zmian i ryzyko okaleczenia. Wskazane może się okazać wycięcie częściowe. Postępowanie jest indywidualizowane. Poszczególne metody leczenia mogą być stosowane sekwencyjnie lub łączone), ▪ leczenie przeciwzakrzepowe i antybiotykoterapia (stosowane w przypadku powikłań w postaci zakrzepicy i stanów zapalnych z zakażeniem miejscowym).
Yuksekkaya 2012	<p>W leczeniu BRBNS nie ma optymalnej terapii. Zmiany skórne nie wymagają leczenia, chyba, że są wizualnie nieakceptowalne lub upośledzają funkcjonowanie. Terapia paliatywna składa się z leczenia żelazem i transfuzji krwi lub leczenia farmakologicznego, stosowanego dla kontroli przewlekłych krwawień. Leki antyangiogeniczne (kortykosterydy, propranolol, interferon alfa) są stosowane w oparciu o błędne przekonanie, że zmiany będą ustępować jak w przypadku leczenia wrodzonych naczynek.</p> <p>W literaturze odnotowano przypadki stosowania syrolimusu w leczeniu anomali naczyniowych i limfatycznych. W przypadkach krwawień z przewodu pokarmowego odnotowano przypadki stosowania oktreotydu. Brak jest jednak przekonujących dowodów na skuteczność leczenia farmakologicznego krwawień w przebiegu BRBNS.</p> <p>Autor publikacji wymienia też jako opcje terapeutyczne: fotokoagulację, chirurgię endoskopową (lecz także bez dowodów na znacząca skuteczność).</p> <p>Resekcja chirurgiczna jest postrzegana jako leczenie agresywne i nieskuteczne, ponieważ zmiany mają tendencję do nawrotów.</p>
Hamill 2011	<p>Leczenie głównie symptomatyczne. Malformacje małych naczyń leczone są głównie laserowo. Malformacje żyłne – poprzez noszenie odzieży uciskającej i leczenie nisko-cząsteczkowymi heparynami (zmniejszenie bólu i objawów swędzenia). Stosuje się również skleroterapię i leczenie chirurgiczne. Malformacje limfatyczne mogą być leczone skleroterapią, leczeniem chirurgicznym. Leczenie farmakologiczne malformacji limfatycznych obejmuje podanie interferonu i bisfosfonianów, odnotowano przypadki podawania cyklofosfamidu. Nie ma dotąd ustalonej strategii terapeutycznej w oparciu o dowody z badań klinicznych.</p> <p>Leczenie guzów naczyniowych zależy od tego, czy są to naczyniaki czy bardziej poważne guzy. Istnieją doniesienia o wykorzystaniu licznych metod leczenia, ale żadna z nich nie jest jednoznacznie skuteczna i żadna nie została oceniona w badaniach klinicznych. Wykorzystywane są m.in. sterydy, winkrystyna, interferon, chemioterapeutyki (cyklofosfamid, aktynomycyna).</p>
Domp Martin 2010	<p>W publikacji opisano metody leczenia malformacji żylnych. W zespole gumiatych zmian barwnikowych, wg publikacji, stosuje się: suplementowanie żelaza, podawanie heparyny drobnocząsteczkowej, skleroterapię oraz zabieg chirurgiczny.</p>
Fishman 2005	<p>Żadna z metod leczenia krwawień w przebiegu BRBNS (w tym leki antyangiogeniczne i leczenie chirurgiczne) nie są w pełni skuteczne. Leczenie chirurgiczne jest uważane za nieskuteczne, gdyż zmiany mają tendencję do nawracania. <u>Autor podkreśla niejasną terminologię określania zmian naczyniowych (naczyńki, malformacje).</u></p> <p>Autor podkreśla, że ponieważ BRBNS jest raczej wrodzoną malformacją naczyniową niż guzem proliferacyjnym to leki antyangiogeniczne (interferon, kortykosteroidy) nie są skuteczne.</p>
Dobru 2004	<p>Leczenie żylnych malformacji zależy od ich liczby, rozmiaru, lokalizacji i objawów.</p> <p>W przypadku wielu zmian, ich całkowite usunięcie jest niemożliwe.</p> <p>Krwawienia z przewodu pokarmowego są leczone transfuzjami krwi. W przypadku nawracających krwawień stosuje się koagulację laserową lub usunięcie zmian. Skleroterapia endoskopowa jest mało efektywna. Z powodzeniem stosuje się laseroterapię, fotokoagulację i koagulację plazmą argonową. Kiedy tradycyjne metody zawodzą stosuje się resekcję jelit.</p>
Dwiwedi 2002	<p>Leczenie BRBNS jest skupione na leczeniu powikłań choroby. Miejsca krwawień mogą być koagulowane. Wycięcie chirurgiczne i częściowa resekcja mogą być zastosowane w przypadku krwawień zagrażających życiu (leczenie chirurgiczne jest jednak problematyczne gdyż zmiany mogą rozwijać się w dalszym życiu). Preferuje się leczenie endoskopowe (elektrokoagulacja, laserowa fotokoagulacja).</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 28.07.2015 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leku Rapamune (syrolimus) w zakresie leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *sirolimus*.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do substancji czynnej syrolimus we wnioskowanym wskazaniu.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie Rapamune (syrolimus) jest finansowany jest w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. we wskazaniu „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku.”

Zakres wskazań pozarejestacyjnych obejmuje:

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

Tabela 5. Finansowanie rozważanego produktu leczniczego w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.)	937,18	1 020,77	1 018,3	ryczałt	5,67
Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl.	461,47	509,15	509,15	ryczałt	3,20

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2015 r.

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Dane pochodzące z komunikatów DGL NFZ

W niniejszym podrozdziale przedstawione zostały informacje dotyczące całkowitych wydatków na finansowanie leku Rapamune (syrolimus) ze środków publicznych w Polsce. Dane uzyskano korzystając z informacji przedstawionych w komunikatach Narodowego Funduszu Zdrowia o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Należy podkreślić, że przedstawione wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia ponoszone na finansowanie leku Rapamune dotyczą wyłącznie wskazań refundacyjnych i nie dotyczą wskazania wnioskowanego, ponieważ lek nie jest finansowany dotąd w zespole gumiatych zmian barwnikowych. Szczegółowe dane refundacyjne przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczba opakowań i wartość refundacji leku Rapamune w latach 2012-2014

Produkt leczniczy	2012		2013		2014	
	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.)	144	156 571,2	178	191 769,90	150	152 265,00
Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl.	7 986	4 328 894,5	7 551	4 055 555,08	8 485	4 293 059,35

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Rapamune (syrolimus) w zespole gumiatych zmian barwnikowych przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27 lipca 2015 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 8. *Załączniki*.

Ze względu na niewielką liczbę publikacji dotyczących ocenianej technologii medycznej analitycy Agencji zdecydowali o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu wszystkich publikacji, bez względu na przyjętą metodykę i stan opublikowania (włączano także abstrakty). Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: chorzy na zespół gumiatych zmian barwnikowych

Interwencja: syrolimus (nie ograniczono wyszukiwania do nazwy handlowej podanej w zleceniu)

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Typ badań: nie ograniczono

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

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

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

względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.”

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

Dawkowanie syrolimusu wyniosło od 0,025 mg/kg do 1,6 mg/m²/dzień (w dwóch publikacjach nie było podane wcale), stąd trudności w określeniu, jakie było rzeczywiste średnie dawkowanie, tym bardziej, że dawkowanie syrolimusu było redukowane w niektórych doniesieniach (*Ozgonenel 2015, Ferres-Ramis 2015 Yuksekkaya 2012*). Należy podkreślić, że optymalne dawkowanie syrolimusu w ocenianym wskazaniu nie jest określone, ponieważ nie ma badań klinicznych z zastosowaniem tego leku w zespole gumiatych zmian barwnikowych, stąd nie można określić, czy dawki podane w publikacjach są optymalne.

We włączonych referencjach, terapia syrolimusem wiązała się z:

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

W zakresie bezpieczeństwa odnotowano:

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

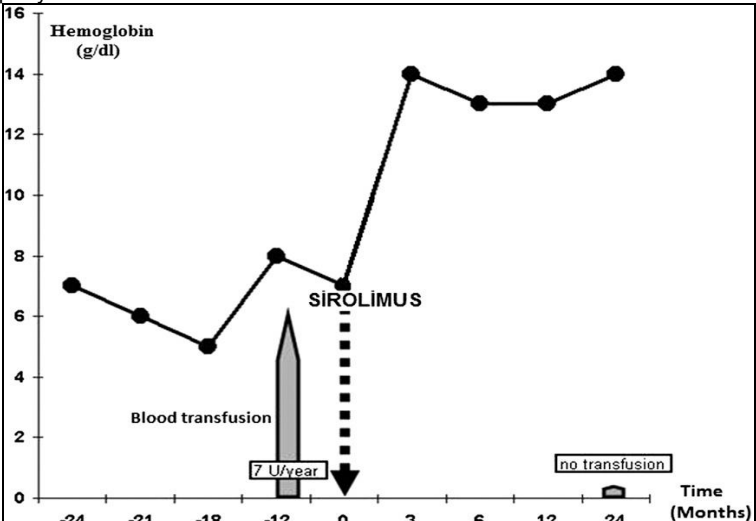
Opis badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Opisy przypadków

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki i wnioski																																																								
<p>Ozgonene1 2015 list do redakcji</p> <p>(opis jednego przypadku, case report)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>18-letnia kobieta rasy kaukaskiej z BRBNS i krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie.</p> <p>Chora miała ukryte krwawienia (ang. <i>occult blood loss</i>) i nawracające epizody jawnych krwawień z przewodu pokarmowego od wczesnego dzieciństwa, z powodu których otrzymywała transfuzje krwi i terapię żelazem. Chora miała liczne zmiany w przebiegu BRBNS na skórze i w przewodzie pokarmowym, znaczne zmiany na błonie śluzowej ust i operację chirurgiczną usunięcia zmian umiejscowionych w pobliżu kręgosłupa w wywiadzie.</p>	<p>Pacjentka uprzednio otrzymywała terapię propranololem, bez klinicznej poprawy (w znaczeniu zmniejszenia krwawienia z przewodu pokarmowego).</p> <p>Rozpoczęto terapię syrolimusem (doustny roztwór w początkowej dawce 1,6 mg/m²/dzień – 1,3 mg/m² dwa razy na dzień). Pierwsza dawka została zredukowana do 1,2 mg/m²/dzień z powodu trombocytopenii (PLT 129 tys./mm³) i neutropenii (NEUT 1,4 tys./mm³).</p> <p>3 tygodnie później miano płytek krwi wzrosło do 202 tys./mm³, a miano neutrofilii do 2,5 tys./mm³.</p> <p>Chora nie miała w późniejszym okresie żadnych innych cytopenii.</p> <p>Dawka syrolimusu została zredukowana po 4 miesiącach do 0,6 mg/m²/dzień (1 mg/raz dziennie – rano) z powodu osobistego przekonania pacjentki nt. immunosupresyjności leku.</p>	<p>Skuteczność: Chora nie doświadczyła żadnego krwawienia z przewodu pokarmowego po rozpoczęciu terapii syrolimusem, utrzymywała poziom hemoglobiny (Hb) w normie, nawet przy zredukowanej dawce syrolimusu i nadal otrzymuje syrolimus. Poniżej na rycinie przedstawiono poziom hemoglobiny rok przed i rok po rozpoczęciu terapii syrolimusem.</p> <p>Bezpieczeństwo: Chora nie doświadczyła żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z syrolimusem (ang. <i>adverse effect related to syrolimus</i>) w trakcie otrzymywania zredukowanej dawki, a jej jakość życia poprawiła się z powodu ustąpienia ostrej anemii i rzadszego odbywania wizyt lekarskich. Pomimo poprawy w zakresie krwawień z przewodu pokarmowego, nie odnotowano zmiany w wie kości zmian skórnych i zmian w jamie ustnej po roku terapii syrolimusem.</p> <table border="1"> <caption>Estimated Hemoglobin Levels (g/dL) from Graph</caption> <thead> <tr> <th>Month</th> <th>Hemoglobin (g/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Feb-13</td><td>8.5</td></tr> <tr><td>Mar-13</td><td>9.5</td></tr> <tr><td>Apr-13</td><td>6.0</td></tr> <tr><td>May-13</td><td>7.0</td></tr> <tr><td>Jun-13</td><td>12.5</td></tr> <tr><td>Jul-13</td><td>11.5</td></tr> <tr><td>Aug-13</td><td>7.5</td></tr> <tr><td>Sep-13</td><td>8.5</td></tr> <tr><td>Oct-13</td><td>12.5</td></tr> <tr><td>Nov-13</td><td>11.0</td></tr> <tr><td>Dec-13</td><td>8.0</td></tr> <tr><td>Jan-14</td><td>14.5</td></tr> <tr><td>Feb-14</td><td>6.5</td></tr> <tr><td>Mar-14</td><td>13.5</td></tr> <tr><td>Apr-14</td><td>14.0</td></tr> <tr><td>May-14</td><td>14.5</td></tr> <tr><td>Jun-14</td><td>15.0</td></tr> <tr><td>Jul-14</td><td>14.5</td></tr> <tr><td>Aug-14</td><td>14.5</td></tr> <tr><td>Sep-14</td><td>15.5</td></tr> <tr><td>Oct-14</td><td>15.0</td></tr> <tr><td>Nov-14</td><td>14.0</td></tr> <tr><td>Dec-14</td><td>14.5</td></tr> <tr><td>Jan-15</td><td>15.0</td></tr> <tr><td>Feb-15</td><td>15.0</td></tr> <tr><td>Mar-15</td><td>14.5</td></tr> <tr><td>Apr-15</td><td>14.5</td></tr> </tbody> </table>	Month	Hemoglobin (g/dL)	Feb-13	8.5	Mar-13	9.5	Apr-13	6.0	May-13	7.0	Jun-13	12.5	Jul-13	11.5	Aug-13	7.5	Sep-13	8.5	Oct-13	12.5	Nov-13	11.0	Dec-13	8.0	Jan-14	14.5	Feb-14	6.5	Mar-14	13.5	Apr-14	14.0	May-14	14.5	Jun-14	15.0	Jul-14	14.5	Aug-14	14.5	Sep-14	15.5	Oct-14	15.0	Nov-14	14.0	Dec-14	14.5	Jan-15	15.0	Feb-15	15.0	Mar-15	14.5	Apr-15	14.5
Month	Hemoglobin (g/dL)																																																										
Feb-13	8.5																																																										
Mar-13	9.5																																																										
Apr-13	6.0																																																										
May-13	7.0																																																										
Jun-13	12.5																																																										
Jul-13	11.5																																																										
Aug-13	7.5																																																										
Sep-13	8.5																																																										
Oct-13	12.5																																																										
Nov-13	11.0																																																										
Dec-13	8.0																																																										
Jan-14	14.5																																																										
Feb-14	6.5																																																										
Mar-14	13.5																																																										
Apr-14	14.0																																																										
May-14	14.5																																																										
Jun-14	15.0																																																										
Jul-14	14.5																																																										
Aug-14	14.5																																																										
Sep-14	15.5																																																										
Oct-14	15.0																																																										
Nov-14	14.0																																																										
Dec-14	14.5																																																										
Jan-15	15.0																																																										
Feb-15	15.0																																																										
Mar-15	14.5																																																										
Apr-15	14.5																																																										

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki i wnioski
<p>Ferres-Ramis 2015 list do redakcji</p> <p>(opis jednego przypadku, case report)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Noworodek urodzony w terminie z wrodzonym guzem o średnicy 7 cm zlokalizowanym w przedniej części twarzy w okolicy lewego oka.</p> <p>Zmiana została usunięta chirurgicznie w 5 dniu życia. Badanie histologiczne wykazało obecność rozszerzonych naczyń z cienką warstwą endotelium, kalcyfikację i ziarninowanie.</p> <p>Wywiad medyczny wykluczył nieprawidłowości w przebiegu ciąży i porodu oraz występowanie zaburzeń naczyniowych w rodzinie.</p> <p>Po 4 miesiącach w rejonie blizny pooperacyjnej pojawił się niebieskawy guz na skórze wraz z licznymi niebieskawymi grudkami (ang. <i>papules</i>) o średnicy 0,2-0,5 cm. Z podejrzeniem BRBNS przeprowadzono endoskopię przewodu pokarmowego, która wykazała liczne malformacje naczyniowe wzdłuż całego jelita cienkiego.</p> <p>W następnych latach zmian na skórze i w jelitach stawały się liczniejsze i większe, dotykały nerwów i stawów, powodowały ból i przeszkadzały w poruszaniu się. Pacjent miał również nawracające epizody krwawienia z przewodu pokarmowego.</p>	<p>Wtórnie do krwawienia z jelit, pacjent rozwinął ostrą anemię z niedoboru żelaza, która wymagała powtarzalnych transfuzji krwi oraz podania doustnego i dożylnego żelaza.</p> <p>Niektóre ze zmian skórnych były usuwane chirurgicznie.</p> <p>W wieku 6 lat wykonano ablację laserową malformacji naczyniowych w jelicie, osiągając chwilową częściową poprawę.</p> <p>Ze względu na brak poprawy klinicznej, utrzymującą się anemię, konieczną terapię żelazem i więcej niż 3 transfuzje krwi w ostatnim roku w wieku 8 lat zdecydowano o podaniu syrolimusu w dawce początkowej 0,05 mg/kg. Dawka ta musiała być szybko zredukowana o połowę z powodu obecności podwyższonego stężenia syrolimusu we krwi.</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <p>Tolerancja leczenia była dobra i nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych (ang. <i>adverse effects</i>). Zmiany na skórze wykazały lekką poprawę a poziom hemoglobiny unormalizował się w czasie miesiąca. Dalsze transfuzje krwi nie były wymagane po 12 miesiącach ciągłej terapii.</p> <p>Niskie dawki syrolimusu (0,025 mg/kg) były skuteczne, terapia zapobiegła krwawieniom z przewodu pokarmowego.</p>
<p>Cardoso 2014 (abstrakt)</p> <p>(opis jednego przypadku, case report)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autor zadeklarował powiązania finansowe z kilkoma firmami farmaceutycznymi</p>	<p>Mężczyzna w wieku 18 lat, ze zdiagnozowanym BRBNS w wieku 3 lat. Chory miał liczne malformacje naczyniowe w jamie brzusznej, mięśniach i na skórze, powikłane przez przewlekłe krwawienie z przewodu pokarmowego. Pacjent był początkowo leczony przez ablację i chirurgiczna resekcję, z czasową poprawą kliniczną.</p> <p>Z powodu konieczności przetoczeń erytrocytów (74 razy od momentu diagnozy) pomimo leczenia żelazem, wykonano badanie obrazujące przewodu pokarmowego, które wykazało, że miejscem krwawienia było jelito cienkie.</p>	<p>U chorego stosowano leczenie propranololem oraz różne terapie endoskopowe (m.in. ablację), jednak tylko z chwilową poprawą. Leczenie propranololem i leczenie chirurgiczne zapewniły poprawę objawów bez znaczącej poprawy anemii i krwawień. Zastosowanie leków anty-angiogenicznych zostało opóźnione z powodu możliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych pod postacią zaburzeń wzrostu.</p> <p>W wieku 18 lat, po</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <p>Po 5 miesiącach terapii anty-angiogenicznej, pacjent wykazał znaczącą poprawę w obniżeniu liczby krwawień, astenii, wielkości i wrażliwości zmian na skórze i mięśniach. Syrolimus był dobrze tolerowany, zaś anemia ustąpiła (poprawa o 5 g/dl w czasie 5 miesięcy).</p>

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki i wnioski
		osiągnięciu odpowiedniego wzrostu, zaproponowano terapię syrolimusem.	
Akyuz 2014 (abstrakt) (opis kilku przypadków, case series) <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Dane 21 pacjentów z anomaliami naczyniowymi analizowane retrospektywnie. Średni wiek pacjentów (14 chłopców, 7 dziewczynek) w momencie diagnozy wyniósł 5 lat (zakres 2 miesiące-13 lat). Anomalie naczyniowe obejmowały m.in. malformacje żyłno-limfatyczne u 7 osób, chłoniaki u 6 osób, malformacje naczyniowe u 3 osób, malformacje żyłne u 3 osób, zespół Gorham-Stout u 2 osób i BRBNS u 1 osoby.	Większość pacjentów (18/21) otrzymała przynajmniej jedno wcześniejsze leczenie. Syrolimus podawano od 1 do 24 miesięcy (mediana – 6 miesięcy) (brak dawki).	Najczęstszą odpowiedzią kliniczną było zmniejszenie bólu, poprawa odżywienia, poprawa wydolności fizycznej, zmniejszenie liczby hospitalizacji, zamknięcie tracheostomii i ekstubacja. Kliniczna i radiologiczna odpowiedź wyniosła od 50% do 90% u 7 osób i mniej niż 50% u 8 osób. Odpowiedzi radiologicznej nie zaobserwowano u 6 osób. 5 osób miało afty w jamie ustnej, a 4 hiperlipidemię w trakcie leczenia. Efekty uboczne leczenia były lekkiego stopnia i odwracalne.
Avar 2013 (abstrakt) (opis kilku przypadków, case series) <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Opis serii 14 przypadków dzieci w wieku 1-13 lat leczonych syrolimusem w 3 różnych grupach: <ul style="list-style-type: none"> grupa 1: z malformacjami tętniczo-żylnymi, grupa 2: z autoimmunizacyjnym zespołem limfoproliferacyjnym, grupa 3: gruźlica po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. 	W grupie z malformacjami tętniczo-żylnymi syrolimus (brak dawki i czasu leczenia) podawano 7 pacjentom opornym na wcześniejsze leczenie kortykosterydami, propranololem, interferonem i talidomidem.	Jeden z pacjentów z BRBNS po terapii syrolimusem wykazał znaczącą poprawę. Zmiany chorobowe i objawy były oporne na leczenie kortykosterydami, propranololem, interferonem i talidomidem. 4 miesiące po rozpoczęciu leczenia syrolimusem, transfuzje krwi były wymagane tylko 2 razy, a zmiany skórne uległy znaczącej poprawie. U pozostałych 6 pacjentów z grupy z malformacjami tętniczo-żylnymi (jednak nie był to BRBNS) również wykazano poprawę.
Yuksekkaya 2012 publikacja (opis jednego przypadku, case report) <u>Źródło finansowania:</u> brak, zadeklarowano brak konfliktu interesów	8-letnia dziewczynka z 5-letnią historią zmian naczyniowych, zmęczenia, bladeści powłok, krwawienia z tkanek miękkich w okolicach lewego kolana i masywnymi krwawymi stolcami w wywiadzie Chora była po urodzeniu operowana z powodu dużych zmian skórnych (średnica 10 cm) w okolicach prawego barku. Wielokrotnie hospitalizowana, poddana wielokrotnym transfuzjom krwi. W późniejszym okresie życia zmiany skórne nasiliły się (liczebnie i rozmiarowo). Zaobserwowano liczne naczyńki na skórze pleców, brzucha, języku, ustach i kończynach. Zmiany były miękkie, poddające się uciskowi, ciemno-niebieskie o charakterze guzków i plamek w jamie ustnej, na głowie, tułowiu, rękach, nogach, palcach i małżowinach usznych. Zaobserwowano niespecyficzny szmer sercowy, związany najprawdopodobniej z	W poprzednich ośrodkach, gdzie leczona była pacjentka, zastosowano bez powodzenia (tj. bez klinicznej remisji) długotrwałą terapię prednizolonem w zmiennych dawkach (1-2 mg/kg przez 18 mies.), interferonem-α (1-2 mg/kg, 18 mies.), propranololem (1-1,5 mg/kg) i kwasem aminokapronowym (1 g/dzień). Terapię rozpoczęto ponownie prednizolonem, jednak ze względu na ostre krwawienia z przewodu pokarmowego prednizolon odstawiono. Po otrzymaniu zgody rodziny na zastosowanie terapii	Skuteczność: Po terapii syrolimusem, zmiany skórne zmniejszyły się liczebnie i rozmiarowo, ale nie zniknęły całkowicie. Poziom hemoglobiny wzrósł z 7 do 14 g/dl dzięki suplementacji żelaza w czasie 1 miesiąca. Dla uniknięcia prawdopodobnych efektów ubocznych syrolimus dodano do propranololu po 2 miesiącach. Syrolimus i propranolol były następnie podawane razem przez 2 miesiące, po czym przerwano terapię syrolimusem na 4 miesiące. Pomimo tego, krwawe stolce pojawiły się 10 dnia a nowe zmiany na skórze i w ustach wystąpiły po przerwaniu terapii syrolimusem. Następnie zaprzestano podawania propranololu a wznowiono podawanie syrolimusu. Nie zaobserwowano krwawienia z tkanek miękkich, jednakże poziom hemoglobiny obniżył się z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego w 23 miesiącu obserwacji. Bezpieczeństwo: W okresie follow-up 20 miesięcy nie zaobserwowano działań niepożądanych (ang. <i>adverse drug reactions</i>) ani komplikacji w postaci uszkodzenia wątroby, azotemii, proteinurii, zapalenia jamy ustnej, neutropenii, anemii, trombocytopenii i nawracających lub ostrych infekcji, jednakże poziom cholesterolu wzrósł ze 170 mg/dl do 198 mg/dl. Monitorowano stan języka i zmian skórnych, nie przeprowadzono kontrolnej endoskopii i badań obrazowych jamy brzusznej ze względu na brak krwawienia z przewodu pokarmowego. Poniżej przedstawiono zmianę poziomu hemoglobiny i liczby transfuzji krwi przed i po

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki i wnioski																														
	<p>anemią. Badanie morfologiczne wykazało znaczącą anemię, którą wiązano z krwawymi stolcami. Badanie endoskopowe ujawniło liczne zmiany w żołądku, dwunastnicy i jelicie czczym. Większość zmian miała tendencję do krwawienia.</p> <p>Badanie CT wykazało obecność licznych naczynek w ścianie brzucha, lewej płucnej i dalszej części jelita cienkiego.</p> <p>Diagnoza BRBNS została postawiona w oparciu o objawy kliniczne i histologiczne.</p>	<p>syrolimusem, podano syrolimus w tabletkach w dawce 0,05-1 mg/kg (brak nazwy handlowej).</p>	<p>terapii syrolimusem.</p>  <table border="1"> <caption>Hemoglobin Levels and Transfusion Status</caption> <thead> <tr> <th>Time (Months)</th> <th>Hemoglobin (g/dl)</th> <th>Transfusion Status</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>-24</td><td>7</td><td>None</td></tr> <tr><td>-21</td><td>6</td><td>None</td></tr> <tr><td>-18</td><td>5</td><td>None</td></tr> <tr><td>-12</td><td>8</td><td>7 U/year</td></tr> <tr><td>-6</td><td>7</td><td>None</td></tr> <tr><td>3</td><td>14</td><td>None</td></tr> <tr><td>6</td><td>13</td><td>None</td></tr> <tr><td>12</td><td>13</td><td>None</td></tr> <tr><td>24</td><td>14</td><td>no transfusion</td></tr> </tbody> </table>	Time (Months)	Hemoglobin (g/dl)	Transfusion Status	-24	7	None	-21	6	None	-18	5	None	-12	8	7 U/year	-6	7	None	3	14	None	6	13	None	12	13	None	24	14	no transfusion
Time (Months)	Hemoglobin (g/dl)	Transfusion Status																															
-24	7	None																															
-21	6	None																															
-18	5	None																															
-12	8	7 U/year																															
-6	7	None																															
3	14	None																															
6	13	None																															
12	13	None																															
24	14	no transfusion																															

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Poniżej przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Rapamune. Należy podkreślić, że niżej wymienione działania niepożądane raportowano u osób, które przyjmowały lek zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym.

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to:

- trombocytopenia,
- niedokrwistość,
- gorączka,
- nadciśnienie,
- hipokaliemia,
- hipofosfatemia,
- zakażenia układu moczowego,
- hipercholesterolemia,
- hiperglikemia,
- hipertrójglicerydemia,
- ból brzucha,
- torbiele limfatyczne,
- obrzęki obwodowe,
- bóle stawów,
- trądzik, biegunka,
- ból, zaparcie,
- nudności,
- ból głowy,
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH).

Częstość występowania każdego z działań niepożądanych może się zwiększać wraz ze wzrostem stężenia minimalnego syrolimusa we krwi.

Źródło: ChPL Rapamune

W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA, FDA w dniu 28.07.2015 r. nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa terapii syrolimusem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- jeżeli pacjent ma zaburzenia czynności wątroby lub występowały u niego w przeszłości choroby, które mogły mieć wpływ na czynność wątroby należy o tym poinformować lekarza prowadzącego, ponieważ zaburzenia te mogą wpływać na wielkość zalecanej dawki leku Rapamune oraz spowodować wykonanie dodatkowych badań krwi.
- Rapamune, jak inne leki immunosupresyjne, może zmniejszać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń oraz może zwiększać ryzyko rozwinięcia się nowotworu tkanek układu chłonnego i skóry.
- jeśli u pacjenta wskaźnik masy ciała (ang. BMI) jest większy niż 30 kg/m² pc., to istnieje zwiększone ryzyko nieprawidłowego gojenia się ran,
- jeśli pacjent jest w grupie podwyższonego ryzyka odrzucenia, tj. jeśli u pacjenta wystąpiło odrzucenie poprzedniego przeszczepu.

Ze względu na zwiększone ryzyko raka skóry, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie UV poprzez zakrywanie skóry ubraniem i stosowanie produktów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem ochronnym.

Dzieci i młodzież - stosowanie leku Rapamune nie jest zalecane w tej grupie.

Według ChPL Rapamune badania przeprowadzone na myszach i szczurach wykazały zwiększenie częstości występowania chłoniaków (samce i samice myszy), gruczolaków i raków wątroby (samce myszy) oraz białaczki granulocytowej (samice myszy).

Źródło: ChPL, Ulotka dla pacjenta Rapamune

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.07.2015 r. znak PLA.4600.279.2015.2.DJ Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA. Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581).

Niniejsze opracowanie dotyczy leku:

- Rapamune (sirolimusum), roztwór doustny, 1 ml/ml, op. 60 ml (but+30 strzyk.), EAN:5909990893645,
- Rapamune (sirolimusum), tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., EAN: 5909990985210

we wskazaniu: zespół gumniastych zmian barwnikowych.

Dnia 28 lipca 2015 r. Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych właściwych w danej dziedzinie, lecz nie otrzymała stosownej opinii w sprawie ocenianego leku.

Problem zdrowotny

Zespół gumniastych zmian barwnikowych (ang. *blue rubber bleb nevus syndrome* – *BRBNS*, *Bean syndrome*) jest wadą naczyniową żylną, charakteryzującą się licznymi malformacjami naczyniowymi w obrębie skóry kończyn i tułowia. Rzadkie opisy dotyczą również skóry głowy i narządów wewnętrznych, co może być przyczyną ciężkich powikłań. Do tej pory w literaturze opisano 150-200 przypadków. Nie odnaleziono danych dla Polski, wydaje się jednakże są to pojedyncze przypadki

Według dostępnej literatury (Fishmann 2005, Taczanowska 2013) powszechnie używa się nazwy „naczyniak” do określenia każdego rodzaju zaburzeń naczyniowych, co jest niepoprawne. Wytyczne ISVVA klasyfikujące zaburzenia naczyniowe w oparciu o różnicowanie biologiczne, dzielą je na guzy naczyniowe i wady naczyniowe.

Metodologia opracowania

W przeglądzie AOTMiT dokonano przeszukania medycznych baz danych w celu odnalezienia wtórnych i pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania sirolimusu we wskazaniu zespół gumniastych zmian barwnikowych. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 27.07.2015 r. Dodatkowo przeszukano również strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Przegląd objął również źródła takie jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Odnalezione dowody

Rekomendacje kliniczne

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zespołu gumniastych zmian barwnikowych i innych malformacji żylnych.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych opisujących leczenie ocenianego wskazania, tj. zespołu gumniastych zmian barwnikowych. W związku z tym zdecydowano się przedstawić metody leczenia zespołu gumniastych zmian barwnikowych opisane w publikacjach odnalezionych podczas wyszukiwania przeprowadzonego dla badań pierwotnych oraz w bibliografii do tych pozycji. W publikacjach

tych jako możliwe opcje terapeutyczne BRBNS wymienione są leczenie chirurgiczne, skleroterapia, leki antyangiogeniczne (kortykosterydy, propranolol, interferon alfa, syrolimus).

Wyniki analizy klinicznej (skuteczność i bezpieczeństwo)

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

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

Należy podkreślić, że zgodnie z ChPL Rapamune: "Ze względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży."

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

Dawkowanie syrolimusu wyniosło od 0,025 mg/kg do 1,6 mg/m²/dzień (w dwóch publikacjach nie było podane wcale), stąd trudności w określeniu, jakie było rzeczywiste średnie dawkowanie, tym bardziej, że dawkowanie syrolimusu było redukowane w niektórych doniesieniach (*Ozgonenel 2015, Ferres-Ramis 2015 Yuksekkaya 2012*). Należy podkreślić, że optymalne dawkowanie syrolimusu w ocenianym wskazaniu nie jest określone, ponieważ nie ma badań klinicznych z zastosowaniem tego leku w zespole gumiatych zmian barwnikowych, stąd nie można określić, czy dawki podane w publikacjach są optymalne.

We włączonych referencjach, terapia syrolimusem wiązała się z:

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

W zakresie bezpieczeństwa odnotowano:

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

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak opinii ekspertów.

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji sirolimus we wskazaniu zespół gumiatych zmian barwnikowych

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.07.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search (((("Sirolimus"[Mesh]) OR (((Sirolimus) OR Rapamycin) OR I-2190A) OR I 2190A) OR I2190A)) OR (((AY 22-989) OR AY 22 989) OR AY 22989) OR Rapamune))) OR "Sirolimus"[Mesh])) AND (((Blue rubber bleb nevus syndrome) OR Bean syndrome) OR BRBNS) OR blue rubber-bleb nevus)	4
#16	Search (((("Sirolimus"[Mesh]) OR (((Sirolimus) OR Rapamycin) OR I-2190A) OR I 2190A) OR I2190A)) OR (((AY 22-989) OR AY 22 989) OR AY 22989) OR Rapamune))) OR "Sirolimus"[Mesh]	26419
#15	Search ("Sirolimus"[Mesh]) OR (((Sirolimus) OR Rapamycin) OR I-2190A) OR I 2190A) OR I2190A)) OR (((AY 22-989) OR AY 22 989) OR AY 22989) OR Rapamune)	26419
#14	Search ((AY 22-989) OR AY 22 989) OR AY 22989) OR Rapamune	15738
#13	Search (((Sirolimus) OR Rapamycin) OR I-2190A) OR I 2190A) OR I2190A	26406
#12	Search "Sirolimus"[Mesh]	13967
#5	Search (((((Blue rubber bleb nevus syndrome) OR Bean syndrome) OR BRBNS) OR blue rubber-bleb nevus)) OR Blue rubber bleb nevus) OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept]	296
#4	Search (((Blue rubber bleb nevus syndrome) OR Bean syndrome) OR BRBNS) OR blue rubber-bleb nevus	296
#3	Search Blue rubber bleb nevus	290
#2	Search "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept]	40

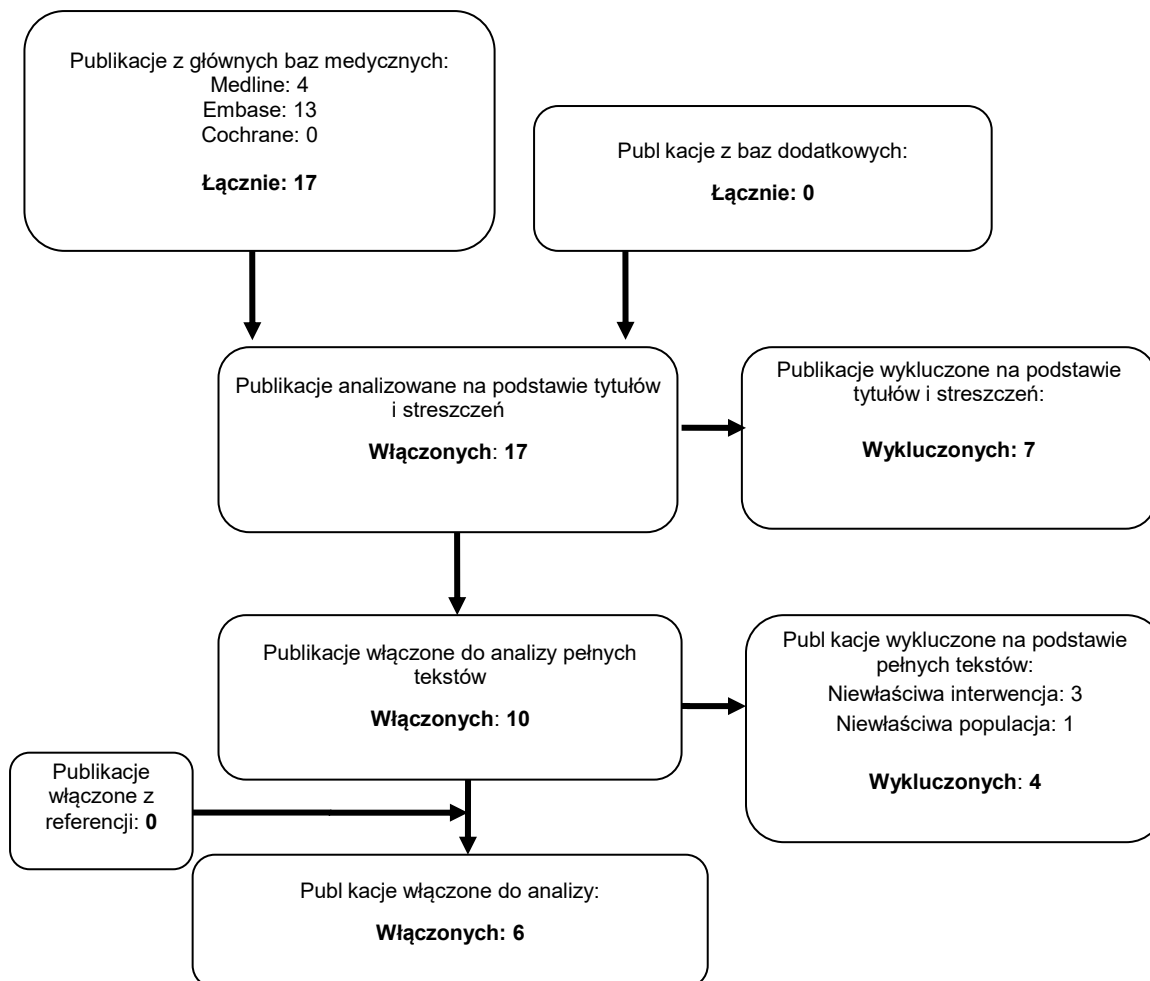
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.07.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rapamycin/	38940
2	Sirolimus.af.	11016
3	Rapamycin.af.	60348
4	ay 22989.af.	20
5	ay22989.af.	0
6	cypher.af.	3374
7	opsiria.af.	0
8	perceiva.af.	5
9	rapamune.af.	1490
10	I 2190A.af.	1
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	61898
12	exp blue rubber bleb nevus/	106
13	Bean syndrome.af.	29
14	blue rubber bleb naevus.af.	58
15	blue rubber bleb nevus.af.	348
16	blue rubber bleb syndrome.af.	9
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	395
18	11 and 17	13

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.07.2015 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	1100
#2	Rapamycin or Sirolimus or rapamune (Word variations have been searched)	2365
#3	#1 or #2	2365
#4	Blue rubber bleb (Word variations have been searched)	0

8.2. Diagram metodologii włączania badań syrolimus we wskazaniu zespół gumiastych zmian barwnikowych



8.3. Wykaz publikacji włączonych i wyłączonych z analizy

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo i rok	Wł./Wył	Powód wykluczenia
<i>Akyuz C., Sen H.S., Aydin B i in.</i>	Sirolimus for the treatment of vascular anomalies	Pediatric Oncology, Hacettepe University – Institute of Oncology, Ankara, Turkey orz Radiology, Hacettepe University – Faculty of Medicine, Ankara, Turkey, Conference Poster,	Wł.	-
<i>Avar O., Ozdemir N., Tuysuz G. i in.</i>	Sirolimus efficiencies on pediatric hematology patients	18th Congress of The European Hematology Association, Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013, Abstract Book, s. 699	Wł.	-
<i>Cardoso H., Dias J., Silva M. i in.</i>	Successful Treatment With Sirolimus of a Patient With Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome	The American Journal of Gastroenterology, 2014, Volume 109, Supplement 2, October 2014, s: 114-115	Wł.	-
<i>Dobru D., Seuceha N., Dorn M. i in.</i>	Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Case Report and Literature Review	Romain Journal of Gastroenterology, September 2004, Vol. 13, No. 3, 237-240	Wykl.	Niewłaściwa interwencja
<i>Dwivedi M., Misra S.P.</i>	Blue rubber bleb nevus syndrome causing upper GI hemorrhage: a novel management approach and review	Gastrointestinal Endoscopy, Volume 55, No. 7, 2002	Wykl.	Niewłaściwa interwencja

Autor/autorzy	Tytuł	Czasopismo i rok	Wi./Wyl	Powód wykluczenia
Ferrés-Ramis L, Knöpfel N, Salinas- Sanz J.A. i in.	Rapamicina para el tratamiento del síndrome del nevus azul en tetina de goma	Actas Dermosifiliogr. 2015;106:137--138	Wi.	-
<i>Fishman S.J., Smithers C. J., Folkman J. i in.</i>	Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Surgical Eradication of Gastrointestinal Bleeding	Annals of Surgery • Volume 241, Number 3, March 2005	Wykl.	Niewłaściwa interwencja
<i>Hammill A.M., Wentzel M., Gupta A. i in.</i>	Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children	Pediatr Blood Cancer. 2011;57(6):1018–1024	Wykl.	Niewłaściwa populacja
Ozgonenel B. i Martin A.	Letter to the editor: Low-Dose Sirolimus Controls Recurrent Iron Deficiency in a Patient With Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome	Pediatr Blood Cancer 2015;9999:1–2	Wi.	-
Yuksekkaya H., Ozbek O., Keser M. i in.	Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus	Pediatrics Volume 129, Number 4, April 2012, e1080-4	Wi.	-

9. Piśmiennictwo

<i>Akyuz 2014</i>	Akyuz C., Sen H.S., Aydin B i in., Sirolimus for the treatment of vascular anomalies, Pediatric Oncology, Hacettepe University – Institute of Oncology, Ankara, Turkey orz Radiology, Hacettepe University – Faculty of Medicine, Ankara, Turkey, Conference Poster,
<i>Avar 2013</i>	Avar O., Ozdemir N., Tuysuz G. i in., sirolimus efficiencies on pediatric hematology patients, 18th Congress of The European Hematology Association, Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013, Abstract Book, s. 699
<i>Blatt 2013</i>	Blatt J., McLean T.W., Castellino S.M. i in., A review of contemporary options for medical management of hemangiomas, other vascular tumors, and vascular malformations, Pharmacology & Therapeutics 139 (2013) 327–333
<i>Cardoso 2014</i>	Cardoso H., Dias J., Silva M. i in., Successful Treatment With Sirolimus of a Patient With Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome, The American Journal of Gastroenterology, 2014, Volume 109, Supplement 2, October 2014, s: 114-115
<i>ChPL Rapamune</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune (data dostępu: 27.07.2015 r.)
<i>Dobru 2004</i>	Dobru D., Seuceha N., Dorn M. i in., Blue Ribber Bleb Nevus Syndrome: Case Report and Literature Review, Romain Journal of Gastroenterology, September 2004, Vol. 13, No. 3, 237-240
<i>Domp martin 2010</i>	Domp martin A., M V kkula M. i Boon L.M., Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management, Phlebology 2010;25:224–235
<i>Dwivedi 2002</i>	Dwivedi M., Misra S.P., Blue rubber bleb nevus syndrome causing upper GI hemorrhage: a novel management approach and review, Gastrointestinal Endoscopy, Volume 55, No. 7, 2002
<i>Ferres-Ramis 2015</i>	Ferrés-Ramis L, Knöpfel N, Salinas- Sanz J.A., Martín-Santiago A. Rapamicina para el tratamiento del síndrome del nevus azul en tetina de goma. Actas Dermosifiliogr. 2015;106:137---138.
<i>Fishman 2005</i>	Fishman S.J., Smithers C. J., Fo kman J. i in., Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Surgical Eradication of Gastrointestinal Bleeding, <i>Annals of Surgery</i> • Volume 241, Number 3, March 2005
<i>Hammill 2011</i>	Hammill A.M., Wentzel M., Gupta A. i in., Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2011;57(6):1018–1024
<i>Jamróz 2013</i>	Jamroz E., Pyrkosz A., Micuła J. i in., Zespół naczyneków gumiatych u 2-letniej dziewczynki, Neurologia Dziecięca, Vol . 22/2013 , nr 45, s:61-65
<i>Margolin 2014</i>	Margolin J. F., Soni H.M., Pimpalwar S., Medical Therapy for Pediatric Vascular Anomalies, <i>Semin Plast Surg</i> 2014;28:79–86
Opinia Rady Przejrzystości nr 320/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 371/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.	
<i>Ozgonenel 2015</i>	Ozgonenel B. i Martin A., letter to the editor: Low-Dose Sirolimus Controls Recurrent Iron Deficiency in a Patient With Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome, <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2015;9999:1–2
Rekomendacja Prezesa nr 67/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.	
Rekomendacja Prezesa nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.	
<i>Samochocki 2008</i>	Samochocki Z., Dejewska J., Bogusławska-Walecka R. i in., Zespół naczyneków gumiatych – opis przypadku, <i>Post Dermatol Alergol</i> 2008; XXV, 2: 83–86
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2014 z dnia 25 lutego 2014 r	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.	
<i>Taczanowska 2013</i>	Taczanowska-Niemczuk A., Szym k-Kantorowicz S., Prokurat A.I., Nieprawidłowości naczyniowe u dzieci, http://www.mp.pl/artykuly/85462 (data dostępu: 28.07.2015 r.)

Ulotka dla pacjenta Rapamune	Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika, Rapamune 1 mg/ml roztwór doustny, Syrolimus
Wassef 2015	Wassef M., Blei F., Denise Adams D. i in., Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies, Pediatrics Volume 136, number 1, July 2015
Yuksekkaya 2012	Yuksekkaya H., Ozbek O., Keser M. i in., Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Successful Treatment With Sirolimus, Pediatrics Volume 129, Number 4, April 2012, e1080-4
Strony internetowe	
www.aotm.gov.pl	
http://www.issva.org/content.aspx?page_id=22&club_id=298433&module_id=152904 (data dostępu: 28.07.2015 r.)	