



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rapamune (sirolimusum) we wskazaniu: zespół gumniastych zmian barwnikowych

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

Raport nr: OT.434.19.2017

Data ukończenia: 6 lipca 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality/s
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
BRBNS	zespół gumiatych zmian barwnikowych (ang. blue rubber bleb nevus syndrome)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
FDA	Food and Drug Agency
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PO	poziom odpłatności
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i>
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RP	Rada Przejrzystości
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793.)
WALES	All Wales Medicines Strategy Group
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	7
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
3.1. Interwencja oceniana	9
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	10
4. Rekomendacje dotyczące ocenianej technologii.....	11
4.1. Rekomendacje kliniczne	11
4.2. Rekomendacje refundacyjne.....	13
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	14
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	14
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej	14
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	14
5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania	20
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	25
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	26
7. Podsumowanie	27
8. Załączniki	30
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	30
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji	30
8.3. Diagram PRISMA.....	31
8.4. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów	31
9. Piśmiennictwo	32

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2016-04-01 PLA.4600.207.2016.1.ISU
---	---------------------------------------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, zawierające substancję czynną: **sirolimusum** we wskazaniu wynikającym ze zlecenia PLA.4600.207.2016.1.ISU – **zespół gumiatych zmian barwnikowych**.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)

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

Oceniana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną **sirolimusum**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, zestawiono poniżej (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017.51)).

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimusum, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but. +30 strzyk.)	5909990893645
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	5909990985210

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

Zespół gumiatych zmian barwnikowych

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismami z dnia 1 kwietnia 2016 r. znak PLA.4600.207.2016.1.ISU oraz z dnia 3 lipca 2017 r. znak PLA.4604.536.2017.1.ISO (data wpływu do AOTMiT 05.07.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml oraz Rapamune, tabl. draż., 1 mg.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne były już przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych, tj. raportu nr AOTMiT-OT-434-18/2015, stanowiącego integralną część niniejszego opracowania poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań.

Tabela 2. Opis aktualizacji wcześniejszych opracowań Agencji

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTMiT-OT-434-18/2015. W niniejszym opracowaniu podano jedynie dodatkowe informacje nie zawarte w opracowaniu Agencji nr AOTMiT-OT-434-18/2015.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych. Metody leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych opisano na podstawie informacji zawartych w publikacjach badań pierwotnych uaktualnionego przeglądu systematycznego.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego uwzględniono 10 publikacji opisujących 9 opisów przypadków. Włączenie publikacji o niskiej jakości (opisy przypadków, abstrakty) stanowi ograniczenie niniejszego opracowania, są to jednak wszystkie dostępne referencje. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5 1. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 opinie, które przedstawiono w rozdziale 3 „Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne”.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół gumiatych zmian barwnikowych / zespół gumiatych pęcherzyków znamionowych (ang. *blue rubber bleb nevus syndrome – BRBNS*) lub zespół Beana jest rzadkim zaburzeniem charakteryzującym się występowaniem naczynek w obrębie skóry i narządów wewnętrznych. Po raz pierwszy został opisany w 1860 r. przez George'a Gascoyena. W 1958 r. William Bennett Bean dokładnie opisał zmiany skórne i wprowadził termin BRBNS, opierając się na wyglądzie zmian skórnych, ich kolorze, kształcie i strukturze. Zmiany skórne mogą występować na dowolnej powierzchni skóry ale najczęściej występują w obrębie kończyn górnych i tułowia.

Opisano 3 rodzaje malformacji naczyniowych występujących w BRBNS:

- I typ malformacji – duża malformacja żylna która może ulegać powiększeniu i zaburzać prace narządów i tkanek;
- II typ malformacji – miękkie guzki występujące na skórze o niebieskozielonym zabarwieniu (po naciśnięciu napełniają się szybko krwią);
- III typ malformacji – nieregularna, niebiesko-czarna drobna zmiana zabarwienia skóry lub grudka (zmiana może być punktowa lub połączona z sąsiednimi zmianami barwnikowymi które rzadko znikają po naciśnięciu).

Zmiany w obrębie skóry nie mają tendencji do spontanicznego krwawienia. Średnica zmian skórnych waha się od kilku milimetrów do kilku centymetrów, natomiast ilość zmian waha się od kilku do ponad stu. Wykwity skórne mają tendencję do powolnego wzrostu, stałego zwiększania się ich liczby wraz z wiekiem i nie ustępują samoistnie. Obecność zmian skórnych które są charakterystyczne dla BRBNS są sygnałem dla lekarza o potencjalnych wadach występujących w wewnętrznych naczyniach żylnych.

Tak jak wcześniej wspomniano anomalie żyłne mogą również obejmować narządy/tkanki wewnętrzne najczęściej po malformacjach skórnych odnotowano zmiany w obrębie układu pokarmowego (76%), rzadziej w centralnym układzie nerwowym (13%), zdarza się że BRBNS występuje w naczyniach żylnych nerek, płuc, mięśni szkieletowych, pęcherza moczowego, tarczycy, śledziony, wątroby czy oka.

W przypadku układu pokarmowego anomalie mogą obejmować cały przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu. Naczyniaki te mogą pojawiać się później, prowadząc do nawracających krwawień (w odróżnieniu do tych występujących na skórze), przewlekłej anemii lub stanów ostrych, np. perforacji jelita czy niedrożności. W obrębie przewodu pokarmowego malformacje naczyniowe najczęściej dotyczą jelita cienkiego, następnie okrężnicy. Najrzadziej spotykano zmiany w obrębie żołądka. W 59-64% przypadków zmiany obecne są w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. W przypadku zmian rozległych mogą występować problemy w żuciu i połykaniu. Zmiany naczyniowe w przewodzie pokarmowym zwykle przyjmują jedną z dwóch form – grudki z ciemniejszą brodawką w środku lub płaskiej, polipowatej zmiany różnej wielkości. Liczba zmian wzrasta wraz z wiekiem podobnie jak w przypadku malformacji skórnych.

[Źródło: Gawlikowska-Sroka 2016; Siviński 2017, Salloum 2016]

Epidemiologia i patogeneza

W literaturze opisano mniej niż 200 przypadków tej choroby. Opisy dotyczyły głównie rasy kaukaskiej i mieszkańców Japonii oraz USA. Zaledwie 3 przypadki wystąpiły u ludności rasy czarnej. Częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest podobna.

Przyczyna zespołu jest nieznana. Najczęściej występuje w formie sporadycznej, ale dziedziczenie autosomalne dominujące również było opisywane. W tych przypadkach stwierdzono mutację genu $9p21$ lub $1p21-22$. W części przypadków wrodzonych jamistych malformacji naczyniowych wykazano obecność mutacji genu zwanego „globuliną” zlokalizowanego na $7q$ (CCM₁), $7p$ (CCM₂) lub $3q$ (CCM₃). W przypadkach sporadycznych nie stwierdzono mutacji w obrębie CCM₁. W badaniach BRBNS stwierdzono nadekspresję receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (c-kit), co może wskazywać na jego udział w powstawaniu malformacji naczyniowych oraz wysoką ekspresję kinazy tyrozynowej.

[Źródło: Gawlikowska-Sroka 2016]

Objawy

Objawy kliniczne zespołu Beana mogą występować już przy urodzeniu lub rzadziej ujawnić się dopiero w wieku dojrzałym. Głównym przejawem BRBNS są charakterystyczne zmiany skórne występujące najczęściej w obrębie tułowia, kończyn górnych oraz krocza. W przypadku anomalii żył kończyn dolnych które są dużo rzadsze występują objawy ortopedyczne takie jak kucie kostne, patologiczne złamania kości,

problemy stawowe, przerost kościsty (wszystkie te zmiany powstają w skutek ucisku zmian naczyniowych). Malformacje występujące w przewodzie pokarmowym mogą objawiać się występowaniem krwi w kale. BRBNS może także powodować anemię oraz zastoinową niewydolnością krążenia.

Objawy neurologiczne wynikają z lokalizacji malformacji naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Do neurologicznej manifestacji zespołu należą: napady padaczkowe, niedowłady, ataksja, zaburzenia widzenia, utrata wzroku, dyzartria, afazja, oftalmoplegia, zapalenie opon mózgowo—rdzeniowych.

[Źródło: Singal 2016, Raidas 2015, Jamroz 2013]

Diagnostyka

Wstępną diagnozę dokonuje się za pomocą wizualnej kontroli zmian skórnych, biopsja zmian nie jest rutynowo stosowana w rozpoznaniu BRBNS. Niemniej jednak podstawowa diagnostyka obejmuje zapoznanie się z historią chorób pacjenta i badaniu fizykalnym zmian skórnych, wykonaniu morfologii krwi, badanie kału na obecność krwi utajonej w celu wykrycia ewentualnych uszkodzeń w przewodzie pokarmowym.

W celu oceny lokalizacji i stopnia zmian naczyniowych w obrębie przewodu pokarmowego najczęściej wykonuje się endoskopię klasyczną lub kapsułkową, które stały się „złotym standardem”. Dodatkowo wykonuje się również enteroskopię dwugalonową, kolonoskopię oraz scyntyografię znakowanymi technetem erytrocytami. Do badania przewodu pokarmowego szczególnie polecana jest endoskopia kapsułkowa ze względu na wysoką dokładność (91,1%), czułość (88,9%) i swoistość (95%) oraz łatwiejszy sposób wykonywania, zwłaszcza u małych dzieci. Badania radiologiczne jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny, są szczególnie użyteczne, gdy wyniki endoskopii są dwuznaczne lub jest ona niemożliwa do wykonania. Pozwalają one również na lokalizację zmian w innych układach i narządach, np. w obrębie mięśni, wątroby, śledziony, trzustki czy układzie nerwowym.

Zmiany naczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym najlepiej odzwierciedla badanie rezonansu magnetycznego z dożylnym podaniem środka kontrastowego, uzupełnione o angiografię MRI i sekwencje czułe na obecność metabolitów krwi, które przydatne są zwłaszcza w przypadku malformacji jamistych (cavernoma). Ponieważ są to potencjalnie ogniska padaczkowe i obarczone ryzykiem krwawienia, w przyszłości, diagnostyka OUN bezobjawowych pacjentów z rozpoznaniem zespołem naczynek gumiatych wydaje się uzasadniona. Malformacje żyłne mające połączenie z układem naczyniowym wykazują wzmocnienie kontrastowe. Badanie MRI pozbawione ryzyka narażenia na promieniowanie jonizujące powinno być wykonywane w przypadku kolejnych badań kontrolnych oraz w diagnostyce pediatrycznej.

Diagnostyka różnicowa

Zmiany skórne występujące w BRBNS powinny być różnicowane: z mięsakiem Kaposiego, z zespołem Klippel–Trenaunay–Webera, z naczyniakiem łagodnym i tzw. venous lake, z grudkami naczynekowatymi, z zespołem Maffucciiego, w których występują skórne malformacje naczyniowe i dyschondroplazja, z zespołem Struge–Webera, Von–Hippel Lindau, Cobb (gdzie występują naczyniaki w obrębie centralnego układu nerwowego i siatkówki) oraz Weber–Rendu–Oslera.

[Źródło: Siwiński 2016, Gawlikowska-Sroka 2016, Jamroz 2013]

Leczenie

Opcje terapeutyczne w BRBNS zależą od nasilenia objawów klinicznych. Zmiany skórne wymagają leczenia, gdy są nieakceptowalnie szpecące lub utrudniają funkcjonowanie, w tym przypadku można stosować leczenie laserem rubinowym, argonowym i karboksymetydowym, elektrodesykację, zabieg chirurgiczny i skleroterapię iniekcyjną.

Przewlekła niedokrwistość w BRBNS, w zależności od stopnia zaawansowania, wymaga wielokrotnych transfuzji preparatów krwi oraz suplementacji żelaza. W przypadku konieczności wielokrotnych transfuzji stosowano w leczeniu podskórne iniekcje z oktreotydu – analogu somatostatyny, który poprzez obniżenie trzewnego przepływu krwi i ciśnienia, zmniejsza utratę krwi przez malformacje naczyniowe.

W leczeniu uszkodzeń układu pokarmowego z dobrym efektem stosuje się również winkrystynę oraz coraz powszechniej rapamycynę (sirolimus) w małych dawkach. Rekomendowana dawka początkowa to 1,6 mg/m²/dobę w dwóch dawkach, co 12 godzin, którą redukuje się do 0,6 mg/m²/dobę w jednej dawce podawanej najlepiej rano. Innym podejściem jest leczenie inwazyjne tj. skleroterapia endoskopowa, chirurgiczna resekcja jelit czy fotokoagulacja.

W przypadku nieprawidłowości ortopedycznych, stosuje się fizjoterapię, korekcję za pomocą opatrunków gipsowych, szelek ortopedycznych lub chirurgiczne usunięcie zmiany naczyniowej.

[Źródło: Singal 2016, Gawlikowska-Sroka 2016]

Rokowanie

Rokowanie w BRNBS zależy przede wszystkim od lokalizacji, wielkości i liczby zmian oraz tendencji do krwawień. U większości pacjentów choroba nie powoduje skrócenia długości życia.

[Źródło: Gawlikowska-Sroka 2016, Singal 2016]

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą - aktualizacja danych

Rapamune (sirolimusum) we wskazaniu pozarejestracyjnym, ocenianym w niniejszym opracowaniu – zespół gumiatych zmian barwnikowych była przedmiotem opinii Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 30 lipca 2015 r. Rada Przejrzystości wyraziła negatywną opinię dla stosowania syrolimusu w leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych, co uzasadniła faktem, iż dane kliniczne dotyczące stosowania syrolimusu w niniejszym wskazaniu są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności syrolimusu we wnioskowanym wskazaniu ponieważ: nie odnaleziono wytycznych opisujących leczenie ocenianego wskazania (w leczeniu BRBNS nie ma optymalnej terapii); nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych dot. niniejszego wskazania; odnalezione badania pierwotne stanowi 6 opisów przypadków przy czym tylko jedna z włączonych referencji jest pełnotekstową publikacją, dwie z nich to listy do redakcji a 3 to abstrakty.

W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wskazania pozarejestracyjne syrolimusu zostały poszerzone o zespół gumiatych zmian barwnikowych.

Opinie otrzymane od ekspertów klinicznych

- **Dr hab. med. Prof. nadzw. UM Joanna Maj, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii:**

„Według danych z piśmiennictwa w zespole gumiatych zmian naczyniowych, zastosowanie ww. prowadzi do zmniejszenia objawów związanych z obecnością zmian chorobowych, głównie krwotoków i anemii z niedoboru żelaza.

Terapia sirolimusem powinna być rozważana jako alternatywa dla innych dostępnych metod leczenia, ewentualnie jest wskazana przy rozległych zmianach chorobowych. Obecnie istnieje niewiele doniesień ze względu na rzadkość występowania choroby, dlatego też nie można wypowiedzieć się jednoznacznie na temat skuteczności stosowania Rapamune.

Głównym problemem pacjentów z zespołem gumiatych zmian naczyniowych są krwotoki z przewodu pokarmowego. W pojedynczych przypadkach po stosowaniu sirolimusu opisywano redukcję zmian chorobowych. Sirolimus ma działanie antyangiogenne, zmniejszające objętość zmian naczyniowych i ich liczbę. Najistotniejszym efektem działania leku jest ustąpienie krwotoków, a co za tym idzie unormowanie anemii z niedoboru żelaza.”

„(...) ten zespół chorobowy występuje incydentalnie szczególnie we wczesnym dzieciństwie, a zatem i w Polsce, nikt nie dysponuje informacjami – doświadczeniami – o efektywnych sposobach leczenia w tej grupie chorych. Dodatkowym elementem komplikującym sytuację jest duża różnorodność obrazów klinicznych choroby. A dostępne dane w piśmiennictwie opisują problemy indywidualnych pacjentów, część z nich pochodzi z okresu przed wprowadzeniem Rapamune do leczenia w tym zespole.

W oparciu o moje doświadczenia związane z prowadzeniem jednej pacjentki, uważam że wprowadzenie leku było ze wszech miar uzasadnione.

W okresie noworodkowo-niemowlęcym dominowały objawy ze strony rozległej malformacji naczyniowej prawej kończyny dolnej, po czym zaczęły dominować szybko mnożące się, rozległe ogniska naczyniowe całej powierzchni skóry i śluzówki jamy ustnej, krocza. Rozwój zmian doprowadził do ciągłego, uporczywego krwawienia z licznych malformacji naczyniowych, co praktycznie uniemożliwiało prawidłowy rozwój dziecka. Podjęta próba leczenia naczyniostatycznego nie doprowadziła do poprawy. Przewlekłe krwawiące zmiany

skórne wymagały okresowych resekcji, koagulacji. Dokonano kilkakrotnych resekcji malformacji naczyniowej uda prawego. Z czasem doszło do nasilenia zmian naczyniowych w obrębie miednicy małej z zajęciem pęcherza moczowego i następowego krwiomoczu. Leczone szczęśliwie tylko jeden incydent posocznicy powikłanej istotnym zaburzeniem hemostazy. Na żadnym etapie leczenia nie uzyskano stabilizacji procesu chorobowego. Wprowadzenie Rapamune zaowocowało ustąpieniem krwawień z przewodu pokarmowego, dróg moczowych, zahamowany został wzrost liczby zmian skórnych, a równocześnie nie pojawiały się kolejne, istniejące zmniejszały się i przestały stanowić problem leczniczy. Od tego czasu hospitalizacje były związane z postępowaniem planowym: embolizacja i resekcja malformacji naczyniowej uda prawego, resekcje wybranych pozostałości zmian skórnych. Nie obserwowano małopłytkowości, zaburzeń krzepnięcia, anemizacji wymagającej przetoczenia preparatów krwiopochodnych.

Jak wynika z poczynionych obserwacji lek w sposób jednoznaczny wpłynął na obniżenie kosztów leczenia objawowego i przyczynowego schorzeń będących następstwem zespołu. Umożliwił prawidłowy rozwój dziecka z chwilą ustąpienia krwawienia z bardzo licznych naczyniowych zmian skórnych.

W okresie ponad rocznego stosowania leku nie obserwowaliśmy objawów ubocznych, stale kontrolowany jest poziom leku i dobierana właściwa dawka dzienna w porozumieniu z Centrum leczenia malformacji limfatycznych oraz tętniczo-żylnych u dzieci w Berlinie.

Doniesienia i publikacje, nasze doświadczenia upoważniają do rekomendowania leku Rapamune w leczeniu gumiatych zmian barwnikowych – BRBNS – Blue rubber bleb nevus syndrome.”

- **Prof. dr hab. Janusz Bohosiewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii dziecięcej:**

„Zastosowanie preparatu Rapamune (syrolimusum) jest jedynym sposobem leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych (Blue Rubber Syndrome).

Preparat Rapamune (syrolimusum) jest powszechnie stosowany u pacjentów po przeszczepach narządów, rozszerzenie wskazania dla pacjentów, których liczba jest niewspółmiernie niższa nie zwiększy w sposób zauważalny obciążenia środków publicznych, natomiast dla pojedynczego pacjenta są to koszty wysokie.”

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Opinie otrzymane od ekspertów klinicznych

- **Dr hab. med. Prof. nadzw. UM Joanna Maj, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii:**

„W leczeniu stosuje się: interwencje chirurgiczne, propranolol, prednizon, interferon alfa, kwas aminokapronowy, suplementację żelazem.

(...) Brak dostępnych danych określających skuteczność wymienionych terapii.”

„(...) zróżnicowane techniki lecznicze są stosowane w leczeniu zespołu, a zależne są od lokalizacji guza/guzów, które są powodem objawów klinicznych. Prowadzenie chemioterapii antyangiogennej nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Stosowane metody to: endoskopowe elektroresekcje zmian górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, odcinkowe resekcje jelit, resekcje malformacji naczyniowych, resekcje krwawiących lub rozległych zmian skórnych – wycięcie chirurgiczne, elektroresekcja diatermią chirurgiczną lub ligasure, techniki laserowe.

(...) Brak doniesień czy informacji o takiej technologii (która zostanie zastąpiona - *przyp. analityka*), można jedynie sądzić, że nowe generacje substancji inaktywujących kinazę mTOR zastąpią lek współczesny.

Brak aktywnego leczenia doprowadzi do progresji choroby, nie jest możliwa jedynie obserwacja uzupełniona leczeniem doraźnym objawowym. Takie postępowanie wpłynie istotnie na ponoszone koszty leczenia, znacznie pogorszy jakość życia dziecka.

Brak jest uniwersalnej, zawsze skutecznej metody leczenia, postępowanie jest dopasowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.”

- **Prof. dr hab. Janusz Bohosiewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii dziecięcej:**

„Inne sposoby leczenia farmakologicznego nie są znane. Stosowane jest leczenie chirurgiczne, które jednak nie przynosi pożądanego efektów.

Nie znam technologii medycznej, która może w przyszłości zastąpić daną technologię, może inżynieria genetyczna.”

4. Rekomendacje dotyczące ocenianej technologii

4.1. Rekomendacje kliniczne

W opracowaniu nr AOTMiT-OT-434-18/2015 nie odnaleziono wytycznych opisujących leczenie ocenianego wskazania, tj. zespołu gumiatych zmian barwnikowych (BRBNS). 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. Szczegółowy opis metod leczenia BRBNS (opracowanie AOTMiT-OT-434-18/2015) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych w terapii BRBNS [opracowanie AOTMiT-OT-434-18/2015].

Autor	Metody leczenia w ocenianym wskazaniu
Ferres-Ramis 2015	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.
Margolin 2014	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.
Dasgupta 2014	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.
Blatt 2013	Przegląd literatury opisujący aktualne metody farmakologiczne stosowane w leczeniu naczynek, 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, opisaną na mniej niż 5 przypadkach).
Taczanowska 2013	Publikacja opisuje metody leczenia zarówno guzów naczyniowych, jak i wad naczyniowych. Dla wad naczyniowych żylnych (do których należy oceniane wskazanie) wymieniono następujące możliwości terapii: <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), ▪ przezskórna skleroterapia (realizuje się ją poprzez podawanie do zmiany środków obliterujących, np. polidokanolu, siarczanu sodowego tetracydu, alkoholu 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 powłok w postaci zakrzepicy i stanów zapalnych z zakażeniem miejscowym).
Yuksekkaya 2012	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. W literaturze odnotowano przypadki stosowania syrolimusu w leczeniu anomalii 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. Autor publikacji wymienia też jako opcje terapeutyczne: fotokoagulację, chirurgię endoskopową (lecz także bez dowodów na znaczącą skuteczność). Resekcja chirurgiczna jest postrzegana jako leczenie agresywne i nieskuteczne, ponieważ zmiany mają tendencję

Autor	Metody leczenia w ocenianym wskazaniu
	do nawrotów.
Hammill 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	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 .
Fishman 2005	<p>Żadna z metod leczenia krwawień w przebiegu BRBNS (w tym leki antyangiogeniczne i leczenie chirurgiczne) nie są w pełni skuteczna. Leczenie chirurgiczne jest uważane za nieskuteczne, gdyż zmiany mają tendencję do nawracania. <u>Autor podkreśla niejasną terminologię określania zmian naczyniowych (naczyniaki, 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	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).

W dniu 9 czerwca 2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania sirolimusu w leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych. Wyszukiwanie przeprowadzono niesystematycznie z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *blue rubber bleb nevus syndrome, Bean syndrome, vascular malformations, vascular abnormalities*. Przeszukano następujące bazy danych:

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

Przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

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

W niniejszym opracowaniu ograniczono się do wyszukiwania rekomendacji opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania z poprzedniego opracowania dotyczącego leczenia zespołu gumiatych zmian barwnikowych (AOTM-OT-434-18/2015). W wyniku wyszukiwania również nie odnaleziono wytycznych klinicznych. W celu aktualizacji danych opisano informacje dot. leczenia BRBNS zawarte w publikacjach badań pierwotnych odnalezionych po dacie odcięcia z poprzedniego opracowania oraz informacji dostępnych na stronie organizacji NORD. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych w terapii BRBNS, aktualizacja w stosunku do opracowania AOTMI-OT-434-18/2015

Autor/ Organizacja	Metody leczenia w ocenianym wskazaniu
Akuyz 2017	W leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych optymalna terapia nie jest aktualnie dostępna . Stosuje się leczenie objawowe za pomocą m. in. steroidów, propranololu, interferonu alfa które wykazują niepewną skuteczność (po zakończeniu terapii następuje powrót do stanu sprzed leczenia).
Gildener-Leapman 2016	W terapii BRBNS można stosować leczenie systemowe obejmujące syrolimus , steroidy, winkrystynę, interferon 2a lub 2b, talidomid, propranolol i cyklofosfamid.
Warner 2015	<p>W literaturze odnotowano stosowanie oktreotydu pozajelitowego w dawce 10 mg tygodniowo co skutecznie niweluje objawy BRBNS, jak i niedokrwistość co zmniejsza ilość wykonanych transfuzji.</p> <p>Upřednio niedokrwistość u pacjentów z BRBNS leczono za pomocą analogów żelaza, produktami krwiopochodnymi lub interwencją chirurgiczną w przypadku niedokrwistości odpornej. Terapia endoskopowa przy użyciu koagulacji argonowej w osoczu może być stosowana do pojedynczych zmian, ale nie jest praktyczna kiedy występuje wiele zmian. Odnotowano również przypadki w których metyloprednizolon (2 mg/kg/dziennie) złagodził występujące objawy oraz zmniejszył niedokrwistość jednakże po odstawieniu leczenia pacjent powracał do stanu sprzed leczenia. Leczenie skojarzone sterydów z interferonem a-2a (3 MU / m²) było stosowane u 1 pacjenta przez 6 miesięcy z rozpoznaniem BRBNS, ale uszkodzenia powróciły w chwili zatrzymania leczenia. Talidomid w dawce 100-400 mg / dobę rozwiązuje uszkodzenie dziedzicznej teleangiektazji krwotocznej przez okres do 33 miesięcy z powodu działania antyangiogenne, ale powoduje wiele skutków ubocznych.</p> <p>Autorzy wskazują że na podstawie wyników metaanalizy zaleca się stosowanie w pierwszej linii propranololu (dawka 2-3 mg/kg/dziennie) u niemowląt z naczynekami co jest bardziej korzystne niż terapia sterydami. Interwencje chirurgiczne powinny być wykonywane w ostateczności.</p> <p>W leczeniu pacjentów z BRBNS zastosowano również syrolimus, który wykazał skuteczność w jednostkach chorobowych zbliżonych do BRBNS. Syrolimus był stosowany u niewielkiej liczby pacjentów z zespołem Beana więc nie można odnieść się do rokowania po zaprzestaniu stosowania syrolimusu.</p>
NORD 2012	Terapia za pomocą związków żelaza oraz transfuzje krwi są stosowane jako leczenie zachowawcze u pacjentów z BRBNS. Zmiany skórne związane z BRBNS można leczyć za pomocą terapii laserowej, skleroterapii lub usunięcia chirurgiczne. Uszkodzenia układu pokarmowego zazwyczaj nie są usuwane. Jeśli krwawienie z przewodu pokarmowego nie prowadzi do anemii to wykonywanie transfuzji krwi nie jest konieczne. Uszkodzenia żołądkowo-jelitowe można bezpiecznie usunąć chirurgicznie, jednak jest to skomplikowane.

4.2. Rekomendacje refundacyjne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej technologii przeprowadzono dnia 19 czerwca 2017 r. Informacji wyszukiwano na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja);
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja).

Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *sirolimus, Rapamune*.

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

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania syrolimusu w leczeniu zespołu gumiatych zmian barwnikowych, przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wykorzystanego na potrzeby opracowania nr AOTMiT-OT-434-18/2015 (data aktualizacji: 5 sierpnia 2017 roku). Przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.2);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.2);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.2).

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 publikacji: nie ograniczono;

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

Dodatkowe ograniczenia: ze względu na fakt, iż niniejsze opracowanie jest aktualizacją opracowania nr AOTMiT-OT-434-18/2015 zdecydowano się na zawężenie okresu objętego wyszukiwaniem do daty przeprowadzenia wyszukiwania na potrzeby wspomnianego opracowania (27.07.2015 r).

Spośród 45 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów oraz usunięciu duplikatów i badań opublikowanych przed 27.07.2015 r. do analizy pełnych tekstów włączono 12 publikacji. Po przejrzaniu pełnych tekstów do analizy ostatecznie włączono 10 pozycji (9 opisów przypadków): Aksu 2017, Akyuz 2017, Cardoso 2016, Dhoble 2016, Gildener-Leapman 2016, Lybecker 2016, Salloum 2016, Abusin 2015, Salloum 2015 i Warner 2015). Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych odnoszących się do rozpatrywanego wskazania

Przyczyny wykluczenia badań z opracowania znajdują się w rozdz. „8.4 Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów”.

Włączenie publikacji o niskiej jakości (opisy przypadków, abstrakty) stanowi ograniczenie niniejszego opracowania, są to jednak wszystkie dostępne referencje.

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Zgodnie z opracowaniem AOTMiT-OT-434-18/2015:

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

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

Czas leczenia 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 gumiastych 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 powyższych badań, z podziałem na populacje, interwencje oraz wyniki i wnioski, znajduje się w raporcie nr AOTMiT-OT-434-18/2015, w tabeli 7.

Aktualizacja danych

Poniżej przedstawiono informacje odnalezione w wyniku przeprowadzonej aktualizacji opracowania AOTMiT-OT-434-18/2015.

Tabela 5. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w ramach aktualizacji opracowania AOTMiT-OT-434-18/2015

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki i wnioski
<p>Aksu 2017</p> <p>Publikacja pełnotekstowa</p>	<p>11-letni chłopiec z historią niedokrwistości związanej z ciężkim niedoborem żelaza w wieku 2 lat; przyjęty do szpitala w celu zbadania krwawień z przewodu pokarmowego.</p>	<p>Syrolimus doustnie w dawce 0,1 mg/kg (2,5 mg/d).</p> <p>Pozostałe interwencje: propranolol, żelazo pierwiastkowe, benzydamina, chlorheksydyna, mykostatyna</p>	<p>Wyniki</p> <p>Po 2,5 miesiącach terapii syrolimusem stężenie hemoglobiny przekroczyło 13,2 g/dl (wyjściowo 10 g/dl), a pacjent raportował poprawę w zakresie jakości życia. Pacjent przerwał suplementację żelazem (6 mg/kg/dl). Skutkiem ubocznym stosowania syrolimusu były wrzody w błonie śluzowej jamy ustnej pokryte białym nalotem.</p> <p>Po 5 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia Syrolimusem deformacje naczyń w języku pacjenta skurczyły się. Wstąpiło również obkurczenie się zmian w błonie śluzowej żołądka. Rozmiar i liczba zmian skórnych nie zmieniły się. Badanie MRI nie wykazało wyraźnych zmian mózgowych w zakresie rozmiaru i liczby.</p> <p>Dawkę syrolimusu obniżano stopniowo do 1 mg/d przez 6 miesięcy, a następnie do 0,5 mg/d w ciągu 15 miesięcy terapii ze względu na epizody wrzodów w błonie śluzowej jamy ustnej i wysoki poziom syrolimusu w surowicy (utrzymywano stężenie leku w surowicy na poziomie 1-5 ng/ml, maksymalnie 10-15 ng/ml).</p> <p>Pacjent odczuwał umiarkowany ból, który nie interferował z doustnym podaniem leku. Pacjent nie odczuwał bólu przy spożywaniu miękkiego pokarmu. Nie tracił na wadze.</p> <p>Po 12 i 18 miesiącach od momentu rozpoczęcia terapii syrolimusem zmiany naczyń w błonie śluzowej żołądka były stabilne w porównaniu do 5-ego miesiąca terapii. W momencie prac nad publikacją pacjent zakończył 20-ty miesiąc terapii. Wrzody w obrębie błony śluzowej jamy ustnej nie pojawiły się przeciągu ostatnich 2 miesięcy.</p> <p>Wnioski</p> <p>Pacjent wykazywał korzystną odpowiedź na syrolimus z poprawą kliniczną i tolerancją oraz epizodami wrzodów w błonie śluzowej jamy ustnej. Syrolimus okazał się skuteczny w leczeniu BRBNS w obrębie układu pokarmowego, w tym języka. Chociaż zmiany nie ustąpiły całkowicie, zaobserwowano ich zmniejszenie na języku i błonie śluzowej. Dodatkowo, wtórna anemia uległa poprawie, a stężenie hemoglobiny było stabilne. Zmiany w obrębie skóry i mózgu nie uległy zmianie w trakcie terapii syrolimusem. Jedyne zaobserwowane działanie niepożądane to wrzody w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, które ulegały poprawie wraz z redukcją dawki syrolimusu. Autorzy zwracają uwagę, iż w dalszym ciągu brakuje odpowiedzi na pytania (1) jak długo powinna trwać terapia syrolimusem, (2) czy poziom hemoglobiny spadnie ponownie po odstawieniu leku oraz (3) czy pojawiają się nowe zmiany naczyń.</p>
<p>Akyuz 2017</p> <p>Publikacja pełnotekstowa</p>	<p>6-letnia kobieta z wieloma zmianami skórnymi i anemią. Zmiany pojawiły się w wieku 6 miesięcy, ich liczba i rozmiar zwiększyły się. W wieku 5 lat pacjent miał krwawienia z przewodu pokarmowego, kokonoskopia wykazała liczne rozszerzenia (ectasias) w obrębie naczyń i zniekształcenia żył.</p>	<p>Syrolimus doustnie w dawce 1,6 mg/m²/dzień – dawka została ustalona na podstawie pomiarów poziomu leku w surowicy (utrzymanie poziomu 5-12 ng/ml). Poziom syrolimusu we krwi ustabilizował się na poziomie 2 mg/m²/dzień (dzienna dawka okresowo dostosowywana w trakcie terapii)</p> <p>Pozostałe interwencje: doustne sterydy w dawce 10 mg/kg/dzień przez 10 miesięcy, skleroterapia, transfuzja osocza świeżo mrożonego i koncentratu</p>	<p>Wyniki</p> <p>Rezultaty leczenia oceniano poprzez monitorowanie redukcji rozmiaru i koloru zmian. Poprawę stwierdzono po 7 dniach terapii syrolimusem, jako że rozmiar i liczba zmian zmniejszyła się, a wyniki badań hematologicznych uległy znacznej poprawie w przeciągu kilku dni osiągając prawidłowy poziom. Po 15 dniach leczenia syrolimusem, leczenie wspierające zostało wstrzymane, ustąpił ból, a pacjentka zaczęła chodzić. Lek był dobrze tolerowany i nie odnotowano skutków ubocznych. Pacjentka była leczona syrolimusem przez 17 miesięcy. Zmiany skórne ulegały ciągłej regresji podczas terapii i nie zaobserwowano kolejnych krwawień z układu pokarmowego lub objawów anemii. Aktualnie pacjentka jest poza terapią od 4 miesięcy, odnotowano w tym czasie brak krwi w stolcu i prawidłowe poziomy hemoglobiny. Zmiany skórne pacjentki są stabilne i nie postępują od momentu przerwania leczenia.</p> <p>Wnioski</p> <p>Dotychczas syrolimus nie był badany w ramach badań klinicznych, ale stanowi obiecującą nową terapię w chorobie, która wcześniej nie była dobrze leczona. Syrolimus powinien być rozważony w pierwszej linii leczenia BRBNS.</p>

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki i wnioski
		krwinek czerwonych	
<p>Cardoso 2016</p> <p>Publikacja pełnotekstowa</p>	<p>19-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym BRBNS w wieku 3 lat. Pacjent miał wiele zmian trzewiowych, mięśniowych i naczyniowych podskórnych wraz z przewlekłym lokalnym bólem i krwawieniami z przewodu pokarmowego wymagających transfuzji czerwonych krwinek. Enteroskopia wykazała największe zmiany naczyniowe w obrębie jelita małego.</p>	<p>Syrolimus 2 gr/dzień</p> <p>Pozostałe interwencje: termiczna ablacja argonem, resekcje chirurgiczne jelita krętego, propranolol, karboksymaltoza żelaza</p>	<p>Wyniki</p> <p>Po 5 miesiącach terapii syrolimusem pacjent odnotował znaczącą poprawę w zakresie utraty krwi, astenii i wrażliwości, jak również w zakresie rozmiaru zmian podskórnych/mięśniowych. Terapia przeciwangiogeniczna była dobrze tolerowana, ustąpiła anemia. Waga pacjenta zwiększyła się o 10 kg po zakończeniu pierwszego roku leczenia. W okresie obserwacji enteroskopia kapsułkowa i enterografia MR potwierdziła stabilność w zakresie rozmiaru zmian naczyniowych.</p> <p>Wnioski</p> <p>W tym przypadku terapię syrolimusem rozpoczęto po niepowodzeniu wielu innych opcji terapeutycznych. Lek był bardzo skuteczny w indukcji remisji klinicznej, nie odnotowano zdarzeń niepożądanych. Jest to pierwszy opis przypadku skutecznego leczenia syrolimusem dorosłego pacjenta z BRBNS.</p>
<p>Dhoble 2016</p> <p>Abstrakt</p>	<p>15-letnia dziewczyna z historią nawracających krwawień z układu pokarmowego wymagających transfuzji krwi od 6 roku życia. Od urodzenia pacjentka miała wiele telangiektowych zmian skórnych na całym brzuchu. Zdiagnozowana w kierunku BRBNS. Badania wykazały liczne pęcherzyki żylne w przewodzie pokarmowym. Pomimo częstych transfuzji pacjentka miała utrzymujący się niski poziom hemoglobiny (3-4 g/dl).</p>	<p>Syrolimus 1 mg/dzień</p> <p>Pozostałe interwencje: koagulacja osocza argonem, lewonorgestrol z etynyloestradiolem, suplementacja żelazem, transfuzje krwi</p>	<p>Wyniki</p> <p>W czasie 8-miesięcznego okresu obserwacji pacjentka nie miała jawnych krwawień z przewodu pokarmowego oraz spadków poziomu hemoglobiny.</p> <p>Wnioski</p> <p>Opisany pacjent jest prawdopodobnie pierwszym takim przypadkiem raportowanym w Indiach. Wydaje się, że przeciwangiogeniczne właściwości syrolimusu pomogły w kontroli krwawień z pęcherzyków w obrębie przewodu pokarmowego.</p>
<p>Gildener-Leapman 2016</p> <p>Publikacja pełnotekstowa</p>	<p>15-miesięczne niemowlę z historią lewej wrodzonej proptozy i krwawieniem z przewodu pokarmowego i silną anemią. Badania endoskopowe wykazały 3 zniekształcenia żylne w obrębie żołądka. Wcześniej przeprowadzone badania MRI wykazały zmiany w lewej orbicie (zniekształcenie żylnolimfatyczne).</p>	<p>Syrolimus doustnie 0,3 mg/2x dzień</p> <p>Pozostałe interwencje: propranolol, sildenafil, koagulacja osocza argonem, transfuzje krwi</p>	<p>Wyniki</p> <p>W wieku 17 miesięcy pacjent rozpoczął terapię syrolimusem. Po 7 miesiącach leczenia badania MRI wykazały redukcję rozmiaru zmiany żylnej w obrębie lewej orbity. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w przypadku analogicznej mniejszej zmiany w prawej orbicie i prawej przestrzeni mastykatora. Zaobserwowano niewiele powiększenie zmiany w mięśni skroniowym względem pierwszego badania, przy czym obrazowanie nie ujawniło żadnych charakterystycznych zmian, które sugerowałyby odpowiedź na lek ukierunkowany na leczenie tego zniekształcenia. Pacjent nie doświadczył układowych skutków ubocznych w czasie początkowych 6 miesięcy terapii.</p> <p>Wnioski</p> <p>Obecność zniekształcenia żylnego w obrębie orbity może być związana z BRBNS. Współwystępowanie krwawienia z układu pokarmowego lub utajonej anemii, jak również jakichkolwiek skórnych zmian żylnych powinno nakierować klinicystę na BRBNS. Natychmiastowa ocena choroby układowej może być kluczowa w diagnozie i leczeniu tego potencjalnie zagrażającego życiu schorzenia. Opisany pacjent jest pierwszym raportowanym przypadkiem wykazującym skuteczność syrolimusu w regresji zmiany żylnolimfatycznej orbity związanej z BRBNS.</p>

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki i wnioski
<p>Lybecker 2016</p> <p>Publikacja pełnotekstowa</p>	<p>10-letni chłopiec z historią choroby obejmującej wiele zmian żylnych na stopach, zmęczenie, bledność, anemię i okresowe bóle brzucha. W wieku 10 lat pojawiły się kolejne grudki na prawej dłoni i lewej gołeni.</p>	<p>Syrolimus doustnie, początkowo w dawce 3 mg/dzień (1 dawka dziennie), dawka szybko została zmniejszona do 2 mg/dzień ze względu na obecność podniesionego poziomu leku w surowicy.</p> <p>Pozostałe interwencje: transfuzje krwi, suplementacją żelaza.</p>	<p>Wyniki</p> <p>Ból ustąpił w przeciągu kilku dni po rozpoczęciu terapii syrolimusem i pacjent mógł ponownie uprawiać sport. Trzy miesiące po wprowadzeniu terapii syrolimusem pacjent był do dobrego stanu klinicznego z prawidłowym poziomem hemoglobiny. Nie było potrzeby przeprowadzenia kolejnych transfuzji krwi i nie odnotowano żadnych niepożądanych reakcji na lek lub komplikacji. Grudki na stopach uległy zmniejszeniu i przestały być bolesne przy ścisaniu. Ponowna endoskopia dolnych i górnych odcinków przewodu pokarmowego wykazała tylko 2 malformacje żyłne w jelicie małym i 10 w okrężnicy. Pacjent wciąż leczony jest syrolimusem, a autorzy badania przewidują, że terapia potrwa jeszcze rok i zostanie stopniowo wygaszana przez 3 miesiące. W przypadku nawrotu rekomendowany będzie syrolimus lub inny inhibitor bitor mTOR.</p> <p>Wnioski</p> <p>Opisany przypadek należy do rzadkich, a świadomość tej choroby jest niezbędna, aby uniknąć komplikacji. Co więcej, przypadek ten sugeruje, że leczenie syrolimusem jest skuteczne i bezpieczne oraz powinno być rozważone jako możliwa opcja terapeutyczna w postępowaniu z BRBNS. Z uwagi na ryzyko zdarzeń niepożądanych, poziom leku w surowicy powinien być monitorowany a pacjent ostrzeżony przed możliwą predyspozycją do infekcji. Kwestia możliwości kontynuowania terapii syrolimusem przy braku objawów nawrotu choroby jest aktualnie badana i niezbędne są kolejne doniesienia z dłuższym okresem obserwacji.</p>
<p>Salloum 2016</p> <p>Publikacja pełnotekstowa</p> <p>Salloum 2015</p> <p>Abstrakt</p>	<p>1 mężczyzna, 3 kobiety z BRBNS, leczeni syrolimusem. Mediana wieku 6,5 lat (zakres 2-16). Mediana obserwacji 21 miesięcy (zakres 18-26). Wszyscy pacjenci wykazywali liczne zmiany w obrębie skóry, tkanki miękkiej i układu pokarmowego. 3/4 pacjentów skarżyło się na bóle związane ze zmianami skórnymi i tkanki miękkiej. 3/4 pacjentów cierpiało na przewlekłą anemię. 1/4 pacjent miał niekontrolowaną koagulopatię. 3/4 pacjentów miało liczne malformacje żyłno-limfatyczne w obrębie skóry i układu pokarmowego.</p>	<p>Syrolimus w początkowej dawce 0,8 mg/m², mierzony do osiągnięcia 10-13 ng/ml leku w surowicy. Ze względu na ryzyko immunosupresji związanej z działaniem syrolimusu pacjenci na początku otrzymali profilaktycznie <i>Pneumocystis jiroveci</i> z trimetoprimem/sulametoksazolem lub pentamidyną w momencie rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Pozostałe interwencje: przewlekłe transfuzje, heparyna o niskiej masie cząsteczkowej, skleroterapia, resekcje chirurgiczne.</p>	<p>Wyniki</p> <p>Wszyscy pacjenci doświadczyli istotnej odpowiedzi na syrolimus. Mediana odpowiedzi wyniosła 1,5 miesiąca (SD ± 0,96 miesiąca, zakres 1-3 miesiąca). Rozmiar malformacji i ich charakterystyka uległa poprawie u wszystkich pacjentów. Malformacje stały się mniejsze i bardziej miękkie w dotyku, a ich niebieskie zabarwienie straciło na intensywność. Wszyscy pacjenci raportowali mniejszy ból. Ocena jakości życia dostępna była w przypadku dwóch pacjentów i poprawiła się o około 20 punktów dla jednego pacjenta i o 2 punkty u drugiego. Trzej pacjenci z anemią nie byli już zależni od transfuzji krótko po rozpoczęciu leczenia syrolimusem. U jednego z pacjentów cierpiącego na koagulopatię stwierdzono poprawę polegającą na normalizacji fibrynogenu, co umożliwiło odstawienie heparyny o niskiej masie cząsteczkowej. Aktualnie wszyscy 4 pacjenci otrzymują syrolimus (trzech otrzymuje lek dłużej niż 4 lata). Żaden z pacjentów nie miał nawrotów objawów choroby i wszyscy utrzymali odpowiedź na lek.</p> <p>Wnioski</p> <p>Syrolimus jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu BRBNS, nawet po niepowodzeniu innych terapii. Wszyscy czterej pacjenci w tym badaniu wykazywali utrzymującą się odpowiedź na leczenie syrolimusem przy minimalnych efektach ubocznych. Niezbędne są dalsze badania prospektywne w celu oceny długofalowego efektu leku w tej grupie pacjentów i jego zastosowania w pierwszej linii terapii.</p>
<p>Abusin 2015</p> <p>Abstrakt</p>	<p>3-letnia dziewczynka z historią krwawienia z jamy ustnej od urodzenia i malformacjami w obrębie naczyń skóry. Badania endoskopowe wykazały wiele zaburzeń naczyniowych w układzie pokarmowym. Pacjent zdiagnozowany w kierunku BRBNS</p>	<p>Syrolimus w dawce 0,05 mg/kg (decelowy poziom leku w surowicy: 5-10 ng/ml)</p> <p>Pozostałe interwencje: resekcje chirurgiczne, tracheostomia, Amicar, transfuzje krwi, skleroterapia</p>	<p>Wyniki</p> <p>Od momentu rozpoczęcia terapii syrolimusem nie odnotowano hematochezji i smolistych stolców, a hemoglobina utrzymywała się na poziomie wyższym niż 11 g/dl. Aktualnie pacjentka jest po 19 miesiącach terapii i nie wymagała przeprowadzenia dodatkowych transfuzji krwi. Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych z otrzymywaniem leku.</p> <p>Wnioski</p> <p>Syrolimus może być stosowany w leczeniu pacjentów z BRBNS. W przypadku analizowanego pacjenta podanie syrolimusu przyczyniło się do ustąpienia krwawień z przewodu pokarmowego i braku konieczności</p>

Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki i wnioski
	ze względu na przewlekłą anemię, krwawienia z układu pokarmowego, zapotrzebowanie na transfuzje krwi		przeprowadzania licznych transfuzji. Zgodnie z wiedzą autorów, to jest drugi przypadek związany z zastosowaniem syrolimusu u pacjenta z BRBNS.
<p>Warner 2015</p> <p>Publikacja pełnotekstowa</p>	<p>18-letni chłopak z historią naczyniaka nadgłośniowego wymagającego tracheostomii. W okresie noworodkowym u pacjenta rozwinęły się charakterystyczne niebieskie zmiany na spodniej części stóp, zdiagnozowany w kierunku BRBNS. W wieku 7 lat pacjent cierpiał na anemię i stał się zależny od transfuzji</p>	<p>Syrolimus 4 mg/dzień</p> <p>Pozostałe interwencje: talidomid, resekcje chirurgiczne, koagulacja osocza argonem</p>	<p>Wyniki</p> <p>Po 9 miesiącach terapii syrolimusem anemia ustąpiła, jednocześnie nie odnotowano działań niepożądanych.</p> <p>Wnioski</p> <p>Autorzy publikacji sugerują teoretyczną ścieżkę terapeutyczną, w której syrolimus może działać. Rekomendują dalsze badania na tym polu i długookresową obserwację pacjentów w celu oceny bezpieczeństwa syrolimusu i czasu trwania remisji choroby. Obecnie proponuje się syrolimus jako potencjalnie skuteczne postępowanie alternatywne w przypadku BRBNS, w którym interwencja chirurgiczna pozostaje jedyną opcją.</p>

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

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

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

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

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

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

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

5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Rapamune

o **Działania niepożądane**

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

- **Przeciwwskazania**

Stosowanie syrolimusu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL. Roztwór doustny Rapamune zawiera olej sojowy. Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu.

- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie prowadzono odpowiednich badań produktu Rapamune u pacjentów z dużym ryzykiem immunologicznym i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepu syrolimus może opóźnić przywrócenie czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości

Stosowanie syrolimusu związane jest z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i (lub) rzekomoanafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, złuszczonego zapalenia skóry i alergicznego zapalenia naczyń.

Terapia skojarzona

Produkty immunosupresyjne

W badaniach klinicznych syrolimus był podawany jednocześnie z następującymi substancjami: takrolimusem, cyklosporyną, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, kortykosteroidami oraz przeciwciałami cytotoksycznymi. Nie prowadzono szerokich badań dotyczących stosowania syrolimusu z innymi produktami immunosupresyjnymi.

Podczas jednoczesnego stosowania Rapamune i cyklosporyny należy monitorować czynność nerek. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy należy rozważyć odpowiednie dostosowanie schematu leczenia immunosupresyjnego. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania innych substancji o znanym, szkodliwym wpływie na czynność nerek.

U pacjentów leczonych cyklosporyną w skojarzeniu z Rapamune dłużej niż 3 miesiące występowało zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejszony współczynnik przesączania kłębuszkowego niż u pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących cyklosporynę oraz placebo lub azatioprynę. U pacjentów, u których odstawiono cyklosporynę, występowało zmniejszone stężenie kreatyniny w surowicy i zwiększony współczynnik przesączania kłębuszkowego, jak również zmniejszona częstość występowania guzów złośliwych niż u pacjentów nadal stosujących cyklosporynę. Nie zaleca się kontynuowania jednoczesnego podawania cyklosporyny z Rapamune w leczeniu podtrzymującym.

Na podstawie informacji z kolejnych badań klinicznych, nie zaleca się stosowania produktu Rapamune, mykofenolanu mofetylu i kortykosteroidów w połączeniu z indukcją przeciwciał przeciw receptorowi dla IL-2 (IL2R Ab) u chorych po przeszczepieniu nerki *de novo*.

Zaleca się okresową kontrolę ilości białka wydalanego w moczu. W badaniu, w którym oceniano zmianę z inhibitorów kalcyneuryny na Rapamune w leczeniu podtrzymującym biorców przeszczepu nerki, często obserwowano zwiększone wydalanie białka w moczu w okresie 6 do 24 miesięcy po zmianie na Rapamune. U 2% pacjentów w tym badaniu odnotowano także nowe przypadki nerczycy (zespół nerczycowy). Na podstawie informacji z otwartego, randomizowanego badania, zmiana z inhibitora kalcyneuryny takrolimusu na Rapamune w leczeniu podtrzymującym biorców przeszczepu nerki wiązała się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa bez korzyści dla skuteczności leczenia i w związku z tym nie może być zalecana.

Równoczesne stosowanie Rapamune i inhibitora kalcyneuryny może zwiększać ryzyko wywołanego działaniem inhibitora kalcyneuryny zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej płamicy małopłytkowej lub mikroangiopatii zakrzepowej.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie Rapamune i inhibitorów reduktazy HMG-CoA i (lub) fibratów było dobrze tolerowane. W trakcie stosowania u pacjenta produktu Rapamune, zarówno z cyklosporyną, jak i bez cyklosporyny, należy kontrolować, czy nie występuje zwiększone stężenie lipidów. Pacjentów przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA i (lub) fibraty należy kontrolować ze względu na ryzyko rhabdomyolizy i innych działań niepożądanych, opisanych w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Izoenzymy cytochromu P450

Jednoczesne podawanie syrolimusu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, worykonazolem, itrakonazolem, telitromycyną, klarytromycyną) lub induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, ryfabutyką) nie jest zalecane.

Obrzęk naczynioruchowy

Jednoczesne podawanie produktu Rapamune i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) powodowało reakcje takie, jak w przypadku obrzęku naczynioruchowego. Zwiększone stężenie syrolimusu, na przykład z powodu interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4 (w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub bez nich), może nasilać obrzęk naczynioruchowy. W niektórych przypadkach obrzęk naczynioruchowy ustępował po zaprzestaniu leczenia produktem Rapamune lub zmniejszeniu jego dawki.

Podczas jednoczesnego stosowania syrolimusu i inhibitorów ACE zaobserwowano zwiększoną częstość potwierdzonych biopsją ostrych odrzuceń. Należy ściśle monitorować pacjentów przyjmujących syrolimus jednocześnie z inhibitorami ACE.

Szczepienia

Produkty immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie. Podczas stosowania produktów immunosupresyjnych, w tym Rapamune, szczepienia mogą być mniej skuteczne. W trakcie leczenia produktem Rapamune należy unikać stosowania żywych szczepionek.

Nowotwory złośliwe

Następstwem immunosupresji może być zwiększenie podatności na zakażenia oraz możliwość rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Podobnie jak w przypadku innych pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko raka skóry, należy ograniczyć narażenie na działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego (UV) przez noszenie odpowiedniej odzieży, i stosowanie kremów przeciwsłonecznych z wysokim filtrem ochronnym.

Zakażenia

Nadmierne zahamowanie czynności układu immunologicznego może również zwiększać podatność na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe), zakażenia zakończone zgonem i wystąpienie posocznicy. Wśród tych zakażeń są zakażenia wirusem Polyoma BK, wywołujące nefropatię oraz zakażenie wirusem Polyoma JC, wywołujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). Zakażenia te często związane są z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub powodujących śmierć zaburzeń, co lekarz musi wziąć pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej leczonych immunosupresantami pacjentów, u których występuje pogarszająca się czynność nerek lub objawy neurologiczne. U pacjentów, u których nie stosowano profilaktyki przeciw drobnoustrojom, opisywano przypadki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*. Z tego względu, przez pierwszych 12 miesięcy od przeszczepienia, należy stosować profilaktykę przeciw drobnoustrojom, zapobiegającą wystąpieniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*. W okresie 3 miesięcy od przeszczepienia zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwko zakażeniom wywołanym przez wirusy cytomegalii (CMV), zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusem CMV.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie stężeń minimalnych syrolimusu w pełnej krwi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej o połowę z uwagi na zmniejszony klirens. W związku z wydłużonym okresem półtrwania występującym u tych pacjentów, po podaniu dawki nasycającej lub po zmianie dawki należy monitorować przez dłuższy okres stężenia terapeutyczne produktu leczniczego, aż do momentu osiągnięcia stabilnych stężeń.

Pacjenci z przeszczepami płuc i wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Rapamune w terapii immunosupresyjnej u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub u pacjentów z przeszczepionymi płucami nie zostało ustalone, i dlatego nie zaleca się stosowania Rapamune w tych grupach pacjentów. W dwóch badaniach klinicznych u pacjentów z wątrobą przeszczepioną *de novo* stosowanie syrolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną lub takrolimusem wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zakrzepicy tętnicy wątrobowej, prowadzącym w większości przypadków do utraty przeszczepu lub zgonu.

W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów w 6 do 144 miesięcy po przeszczepieniu wątroby, oceniano zmianę leczenia opartego na inhibitorze kalcyneuryny (ang. CNI) na leczenie oparte na

syrolimusi, w porównaniu do kontynuacji leczenia CNI. Badanie to nie wykazało poprawy wartości GFR po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych w obydwu grupach (odpowiednio -4,45 ml/min i -3,07 ml/min). Badanie nie wykazało również korzystniejszego współczynnika skumulowanych przyczyn utraty przeszczepu, danych dotyczących przeżycia przeszczepu u pacjentów utraconych z obserwacji czy zgonów pacjentów w grupie po zmianie leczenia na syrolimus w porównaniu do grupy kontynuującej leczenie CNI. W grupie, w której leczenie zmieniono na syrolimus, stwierdzono większą liczbę zgonów niż w grupie kontynuującej leczenie CNI, ale różnica ta nie była istotna. Liczba pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu, ogólna liczba zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza zakażeń) oraz potwierdzonych biopsją incydentów ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu 12 miesięcy, była istotnie większa w grupie po zmianie leczenia na syrolimus niż w grupie kontynuującej leczenie CNI. U pacjentów z płucem przeszczepionym *de novo* zastosowanie syrolimusu jako składnika leczenia immunosupresyjnego prowadziło do rozejścia się zespołów w obrębie oskrzeli, w większości przypadków zakończonych zgonem.

Działania ogólnoustrojowe

U pacjentów stosujących produkt Rapamune notowano zaburzenie lub opóźnienie procesu gojenia się ran, w tym torbiel limfatyczną oraz rozejście się brzegów rany. Na podstawie danych z literatury stwierdzono, iż u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) większym niż 30 kg/m² pc. Może występować podwyższone ryzyko nieprawidłowego gojenia się ran. U pacjentów stosujących produkt Rapamune notowano przypadki gromadzenia się płynów, w tym obrzęki obwodowe, obrzęki limfatyczne, wysięk opłucnowy oraz wysięk osierdziowy (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych). Stosowanie produktu Rapamune u pacjentów po przeszczepieniu nerek było związane z mogącym wymagać leczenia zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi. Pacjentów otrzymujących produkt Rapamune należy kontrolować za pomocą testów laboratoryjnych w celu wykrycia hiperlipidemii, a w przypadku jej stwierdzenia należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, takie jak: dieta, zwiększona aktywność fizyczna i stosowanie leków zmniejszających stężenie lipidów. U pacjentów z utrwaloną hiperlipidemią przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, w skład którego wchodzi produkt Rapamune, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Podobnie ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka kontynuowania terapii produktem Rapamune należy przeprowadzić u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie hiperlipidemią.

Etanol

Roztwór doustny Rapamune zawiera do 2,5% obj. etanolu (alkohol). Dawka nasycająca 6 mg zawiera do 150 mg alkoholu, co odpowiada 3 ml piwa lub 1,25 ml wina. Dawka ta może być szkodliwa dla osób z chorobą alkoholową i należy ją wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz osób z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Dawka podtrzymująca 4 mg lub mniejsza zawiera małą ilość etanolu (100 mg lub mniej), prawdopodobnie za małą, aby była szkodliwa.

- **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt: wakuolizacja komórek wysp trzustkowych, degeneracja kanalików jądrowych, owrzodzenia żołądka i jelit, złamania kości i zrosty kostne, hematopoeza w wątrobie i fosfolipidoza płucna.

Syrolimus nie był mutageny w warunkach *in vitro* w testach: mutacji powrotnych u bakterii, aberracji chromosomalnych na komórkach jajnika chomika chińskiego, mutacji genowych na komórkach chłoniaka u myszy oraz w przeprowadzonym *in vivo* teście jąderkowym u myszy.

Badania działania rakotwórczego 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).

W przeprowadzonych na szczurach badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono zmniejszenie płodności u samców.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA, FDA w dniu 23.06.2017 r. odnaleziono 3 komunikaty (2 z FDA i 1 z URPL) dotyczące bezpieczeństwa terapii syrolimusem.

- Komunikat FDA z 14 lipca 2009 r.

FDA wymaga od producenta leku immunosupresyjnego Rapamune aktualizacji ulotki w celu uwzględnienia informacji o zwiększonym ryzyku infekcji oportunistycznych, takich jak aktywacja infekcji utajonych, w tym neuropatii związanej z wirusem BK, w przypadku pacjentów objętych terapią immunosupresyjną. FDA

przeprowadziła analizy w ramach *Adverse Event Reporting System* (AERS) w celu określenia zależności między neuropatią związaną z wirusem BK i stosowaniem tego leku immunosupresyjnego. Neuropatia związana z wirusem BK jest raportowana głównie u pacjentów z przeszczepem nerki. Choroba ta może postępować w kierunku utraty alloprzeszczepu nerek. Monitorowanie tego poważnego ryzyka przez służbę zdrowia jest kluczowe. Korekta leczenia immunosupresyjnego powinna być rozważona u pacjentów z neuropatią związaną z wirusem BK.

Szczegółowe informacje na temat tego komunikatu znajdują się na stronie FDA, pod adresem podanym poniżej.

Źródło:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm171654.htm> [dostęp w dniu 23.06.2017 r.]

- Komunikat FDA z 11 czerwca 2006 r.

FDA informuje pracowników służby zdrowia na temat danych z badań klinicznych sugerujących zwiększoną śmiertelność pacjentów w stanie stabilnym po przeszczepie wątroby po zamianie schematu leczenia opartego o inhibitor kalcyneuryny na syrolimus (Rapamune). Badanie było przeprowadzone przez producenta tego leku, firmę Wyeth. Syrolimus jest wskazany w profilaktyce odrzucania organu u pacjentów w wieku 13 lat lub starszych otrzymujących przeszczep nerki. Bezpieczeństwo i skuteczność tego leku u pacjentów z przeszczepem wątroby lub płuca nie było oceniane przez FDA. Agencja weryfikuje konieczność wprowadzenia zmian w ulotce dla leku Rapamune.

Szczegółowe informacje na temat tego komunikatu znajdują się na stronie FDA, pod adresem podanym poniżej.

Źródło:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165015.htm> [dostęp w dniu 23.06.2017 r.]

- Komunikat URPL z dnia 1 kwietnia 2010 r.

List kierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia odnoszący się do zmian w sposobie oznaczania stężeń i wpływu na monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego Rapamune (syrolimus). W komunikacie zawarto informację, że metodą referencyjną stosowaną do oznaczania stężeń syrolimusu w krwi pełnej jest wysokosprawnościowa chromatografia cieczowa (HPLC) oraz że istnieje wiele innych metod immunologicznych do oznaczania stężenia tego leku, które mogą zawyżać wyniki o około 15-20% w stosunku do metody referencyjnej. Dlatego zmiana metod immunologicznych lub zmiana z metody immunologicznej na HPLC może prowadzić do znaczących klinicznie różnic w oznaczeniach syrolimusu. Różnice te mogą doprowadzić do nieprawidłowego dostosowywania dawek syrolimusu, co może w konsekwencji doprowadzić np. do odrzucania przeszczepu allogenicznego w przypadku zbyt małej ekspozycji na lek lub wystąpienia toksycznych działań niepożądanych w przypadku zbyt dużej ekspozycji na działanie leku. Lekarz powinien ustalić metodę oznaczania stężenia syrolimusu z odpowiednim laboratorium oraz upewnić się czy nie nastąpiły zmiany w zakresie metody i wartości referencyjnych.

Szczegółowe informacje na temat tego komunikatu znajdują się na stronie FDA, pod adresem podanym poniżej.

Źródło:

<http://www.leki-informacje.pl/content/komunikat-dotycz%C4%85cy-bezpiecze%C5%84stwa-stosowania-produktu-leczniczego-rapamune-01042010> [dostęp w dniu 23.06.2017 r.]

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. Rapamune (syrolimus) jest finansowany we wskazaniu „stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku” w ramach grupy limitowej 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – sirolimus”. Zakres wskazań pozarejestacyjnych obejmuje:

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

Tabela 6. Finansowanie rozważanego produktu leczniczego w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.

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

6.2. 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 (sirolimus) 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. Podane poniżej kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są oceniane leki. Oceniane wskazanie, czyli BRBNS, stanowi nieznana część ponoszonych na refundację kosztów.

Tabela 7. Liczba opakowań i wartość refundacji leku Rapamune w latach 2014-2016

Produkt leczniczy	2014		2015		2016	
	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.)	150	152 265,00	389	394873,90	468	475 066,60
Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl.	8 485	4 293 059,35	8916	4511133,40	8414	4257100,20

Z uwagi na brak danych niemożliwe jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją sirolimusu w ocenianym wskazaniu.

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismami z dnia 1 kwietnia 2016 r. znak PLA.4600.207.2016.1.ISU oraz z dnia 3 lipca 2017 r. znak PLA.4604.536.2017.1.ISO (data wpływu do AOTMiT 05.07.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml oraz Rapamune, tabl. draż., 1 mg.

Z uwagi na fakt, że omawiana technologia medyczna była już przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych, tj. raportu nr AOTMiT-OT-434-18/2015, stanowiącego integralną część niniejszego opracowania.

Problem zdrowotny

Zespół gumiastych zmian barwnikowych / zespół gumiastych pęcherzyków znamionowych (ang. *blue rubber bleb nevus syndrome – BRBNS*) lub zespół Beana jest rzadkim zaburzeniem charakteryzującym się występowaniem naczynek w obrębie skóry i narządów wewnętrznych. Po raz pierwszy został opisany w 1860 r. przez George'a Gascoyena. W 1958 r. William Bennett Bean dokładnie opisał zmiany skórne i wprowadził termin BRBNS, opierając się na wyglądzie zmian skórnych, ich kolorze, kształcie i strukturze. Zmiany skórne mogą występować na dowolnej powierzchni skóry ale najczęściej występują w obrębie kończyn górnych i tułowia. Zmiany w obrębie skóry nie mają tendencji do spontanicznego krwawienia. Średnica zmian skórnych waha się od kilku milimetrów do kilku centymetrów, natomiast ilość zmian waha się od kilku do ponad stu. Wykwity skórne mają tendencję do powolnego wzrostu, stałego zwiększania się ich liczby wraz z wiekiem i nie ustępują samoistnie. Obecność zmian skórnych które są charakterystyczne dla BRBNS są sygnałem dla lekarza o potencjalnych wadach występujących w wewnętrznych naczyniach żylnych. Anomalie żylnie mogą również obejmować narządy/tkanki wewnętrzne najczęściej po malformacjach skórnych odnotowano zmiany w obrębie układu pokarmowego (76%), rzadziej w centralnym układzie nerwowym (13%), zdarza się że BRBNS występuje w naczyniach żylnych nerek, płuc, mięśni szkieletowych, pęcherza moczowego, tarczycy, śledziony, wątroby czy oka.

W literaturze opisano mniej niż 200 przypadków tej choroby. Opisy dotyczyły głównie rasy kaukaskiej i mieszkańców Japonii oraz USA. Zaledwie 3 przypadki wystąpiły u ludności rasy czarnej. Częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest podobna.

Alternatywne technologie medyczne na podstawie opinii ekspertów klinicznych:

Dr hab. med. Prof. nadzw. UM Joanna Maj, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii:

„W leczeniu stosuje się: interwencje chirurgiczne, propranolol, prednizon, interferon alfa, kwas aminokapronowy, suplementację żelazem.

„(...) zróżnicowane techniki lecznicze są stosowane w leczeniu zespołu, a zależne są od lokalizacji guza/guzów, które są powodem objawów klinicznych. Prowadzenie chemioterapii antyangiogennej nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Stosowane metody to: endoskopowe elektroresekcje zmian górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, odcinkowe resekcje jelit, resekcje malformacji naczyniowych, resekcje krwawiących lub rozległych zmian skórnych – wycięcie chirurgiczne, elektrosekcja diatermią chirurgiczną lub ligasure, techniki laserowe. (...) Brak jest uniwersalnej, zawsze skutecznej metody leczenia, postępowanie jest dopasowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.”

Prof. dr hab. Janusz Bohosiewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii dziecięcej:

„Inne (poza syrolimusem – *przyp. analityka*) sposoby leczenia farmakologicznego nie są znane. Stosowane jest leczenie chirurgiczne, które jednak nie przynosi pożądanych efektów.”

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych opisujących leczenie ocenianego wskazania, tj. zespołu gumiastych zmian barwnikowych (BRBNS).

Rekomendacje refundacyjne

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

Analiza efektywności klinicznej

Zgodnie z opracowaniem AOTMiT-OT-434-18/2015:

„W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych odnoszących się do zespołu gumiastych 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 gumiastych 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*).

Poniżej przedstawiono informacje odnalezione w wyniku przeprowadzonej aktualizacji opracowania AOTMiT-OT-434-18/2015:

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

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

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

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

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

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

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL Rapamune

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

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport Nr AOTMiT-OT-434-18/2015 „Rapamune (sirolimusum) we wskazaniu: zespół gumiatych 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”.

8.2. Strategie wyszukiwania publikacji

MEDLINE via PubMed

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept]	76
#2	Search Blue rubber bleb nevus	335
#3	Search (((Blue rubber bleb nevus syndrome) OR Bean syndrome) OR BRBNS) OR blue rubber-bleb nevus	342
#4	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]	342
#5	Search "Sirolimus"[Mesh]	16333
#6	Search (((Sirolimus) OR Rapamycin) OR I-2190A) OR I 2190A) OR I2190A	32300
#7	Search (((AY 22-989) OR AY 22 989) OR AY 22989) OR Rapamune	18303
#8	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)	32312
#9	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]	32312
#10	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)	12

EMBASE via OVID

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017 r.)

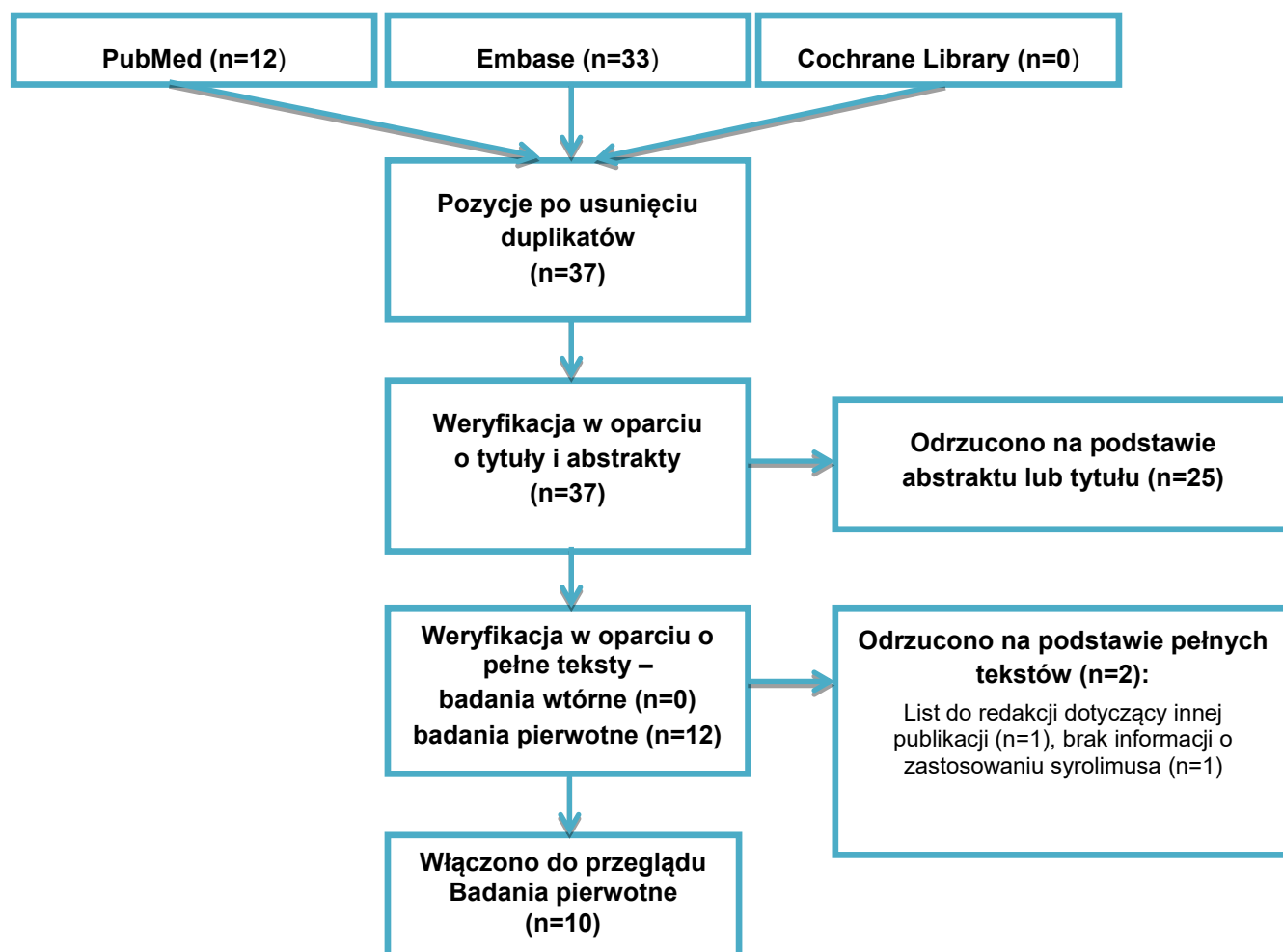
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rapamycin/	44935
2	Sirolimus.af.	13170
3	Rapamycin.af.	76350
4	ay 22989.af.	19
5	ay22989.af.	0
6	cypher.af.	3625
7	opsiria.af.	1
8	perceiva.af.	5
9	rapamune.af.	1601
10	I 2190A.af.	1
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	78523
12	exp blue rubber bleb nevus/	173
13	Bean syndrome.af.	29
14	blue rubber bleb naevus.af.	66
15	blue rubber bleb nevus.af.	420
16	blue rubber bleb syndrome.af.	10
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	468
18	11 and 17	34

THE COCHRANE LIBRARY

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	1473
#2	Rapamycin or Sirolimus or rapamune (Word variations have been searched)	3266
#3	#1 or #2	3334
#4	Blue rubber bleb (Word variations have been searched)	0

8.3. Diagram PRISMA



8.4. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów

Badanie	Dane bibliograficzne	Przyczyna
Wang 2016	Wang H., Gao Y, Diffuse cavernous hemangioma of the rectum: case report and literature review, International Journal of Colorectal Disease. 31 (5) (pp 1067-1068), 2016	Z opisu interwencji nie wynika, czy zastosowano syrolimus
Wang 2015	Wang H., Gao Y, Sirolimus is a successful treatment for recurrent iron deficiency anaemia in blue rubber bleb naevus syndrome, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 61 (5) (pp e24), 2015	List do redakcji dotyczący publikacji Warner 2015

9. Piśmiennictwo

Aksu 2017	Aysel U` nlu`soy Aksu, Sinan Sari, O` du`l Eg`ritas, Gu`rkan, Buket Dalgic, Favorable Response to Sirolimus in a Child With Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome in the Gastrointestinal Tract, <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> Volume 39, Number 2, March 2017
Akuyz 2017	Akuyz C., Sen H.S., Aydin B i in., Sirolimus for the treatment of vascular anomalies, <i>Pediatric Oncology</i> , Hacettepe University – Institute of Oncology, Ankara, Turkey orz <i>Radiology</i> , Hacettepe University – Faculty of Medicine, Ankara, Turkey, Conference Poster,
Blatt 2013	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, <i>Pharmacology & Therapeutics</i> 139 (2013) 327–333
Cardoso 2016	Cardoso H., Dias J., Silva M. i in., Successful Treatment With Sirolimus of a Patient With Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome, <i>The American Journal of Gastroenterology</i> , 2014, Volume 109, Supplement 2, October 2014, s: 114-115
Dhoble 2016	Pavan Dhoble, Devendra Desai, Philip Abraham, Anand Joshi, Tarun Gupta, Recurrent gastrointestinal bleed due to blue rubber bleb nevus syndrome: Responsive to sirolimus, <i>Indian J Gastroenterol</i> (December 2016) 35(Suppl 1):A1–A111
Dobru 2004	Dobru D., Seuceha N., Dorn M. i in., Blue Ribber Bleb Nevus Syndrome: Case Report and Literature Review, <i>Romain Journal of Gastroenterology</i> , September 2004, Vol. 13, No. 3, 237-240
Dompmartin 2010	Dompmartin A., M Vkkula M. i Boon L.M., Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management, <i>Phlebology</i> 2010;25:224–235
Dwiwedi 2002	Dwiwedi M., Misra S.P., Blue rubber bleb nevus syndrome causing upper GI hemorrhage: a novel management approach and review, <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> , Volume 55, No. 7, 2002
Ferres-Ramis 2015	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. <i>Actas Dermosifiliogr.</i> 2015;106:137---138.
Fishman 2005	Fishman S.J., Smithers C. J., Folkman J. i in., Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Surgical Eradication of Gastrointestinal Bleeding, <i>Annals of Surgery</i> • Volume 241, Number 3, March 2005
Gildener-Leapman 2016	Juliana R. Gildener-Leapman, Jamie B. Rosenberg, Anne Barnettler, Proptosis Reduction Using Sirolimus in a Child With an Orbital Vascular Malformation and Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome, <i>Ophthal Plast Reconstr Surg</i> , Vol. 33, No. 3S, 2017
Hammill 2011	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
Lybecker 2016	Martin Bell Lybecker, Marek Stawowy, Niels Clausen, Blue rubber bleb naevus syndrome: a rare cause of chronic occult blood loss and iron deficiency anaemia, <i>BMJ Case Rep</i> 2016. doi:10.1136/bcr-2016-216963
Margolin 2014	Margolin J. F., Soni H.M., Pimpalwar S., Medical Therapy for Pediatric Vascular Anomalies, <i>Semin Plast Surg</i> 2014;28:79–86
Salloum 2016	Ralph Salloum, MD, Courtney E. Fox, Carlos R. Alvarez-Allende, Adrienne M. Hammill, Roshni Dasgupta, Belinda H. Dickie, Paula Mobberley-Schuman, Mary Sue Wentzel, Carol Chute, Ajay Kaul, Manish Patel, Jr. Arnold C. Merrow, Anita Gupta, John R. Whitworth, Denise M. Adams, Response of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome to Sirolimus Treatment, <i>Pediatr Blood Cancer</i> DOI 10.1002/pbc
Taczanowska 2013	Taczanowska-Niemczuk A., Szymik-Kantorowicz S., Prokurat A.I., Nieprawidłowości naczyniowe u dzieci, http://www.mp.pl/artykuly/85462 (data dostępu: 04.07.2017 r.)
Warner 2015	B. Warner, A. Butt, S. Cairns, Sirolimus Is a Successful Treatment for Recurrent Iron Deficiency Anaemia in Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome, <i>JPGN</i> Volume 60, Number 6, June 2015
Yuksekkaya 2012	Yuksekkaya H., Ozbek O., Keser M. i in., Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Successful Treatment With Sirolimus, <i>Pediatrics</i> Volume 129, Number 4, April 2012, e1080-4