



Opinia Rady Przejrzystości
nr 29/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie objęcia refundacją leków
zawierających substancję czynną sirolimus
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: angiomatoza

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sirolimus w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: angiomatoza.

Uzasadnienie

Opinia dotyczy substancji czynnej sirolimus we wskazaniu pozarejestacyjnym: angiomatoza.

Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie: nr 83/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku oraz nr 132/2017 z dnia 22 maja 2017 roku dotyczącą refundacji sirolimus w powyższym wskazaniu.

Angiomatoza jest rzadkim schorzeniem należącym do malformacji naczyniowych, heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zwykle z dominującym jednym ich rodzajem.

Są to zmiany wrodzone, niepodlegające samoistnej inwolucji, które nie mają charakteru proliferacyjnego. Objawy kliniczne zaburzeń naczyniowych obejmują oszpecenie, przewlekły ból, nawracające infekcje, koagulopatię, dysfunkcję narządów, a nawet zgon. W przebiegu choroby obserwuje się pogorszenie objawów i jakości życia. Istnieje także potencjalne ryzyko transformacji zmiany w kierunku nowotworu złośliwego.

Odnaleziono 4 badania, dwa pierwotne:

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

Geurickx 2021 – przegląd systematyczny obejmujący opisy przypadków, serie przypadków i badania kliniczne opublikowane między 2010 r. a 1 maja 2019 r.

dotyczące leczenia sirolimusem pacjentów z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi (każdego rodzaju, zgodnie z klasyfikacją ISSVA);

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

Wyniki:

Ji 2021

Spośród 126 pacjentów włączonych do badania, u 98 (77,8%) wystąpiła odpowiedź na sirolimus i zaobserwowano zmniejszenie objętości zmian chorobowych o ponad 20% w ciągu 12 miesięcy. Odsetek odpowiedzi był wyższy (>80%) u pacjentów ze zwykłymi malformacjami limfatycznymi, malformacjami żylnymi, naczyniakośródbłoniakiem kaposiform (ang. kaposiform hemangioendothelioma) i złożonymi malformacjami z wyraźnym komponentem żylnym i/lub limfatycznym, niż wśród pacjentów z malformacjami tętniczo-żylnymi ($p < 0,05$). Poprawę w ocenie nasilenia choroby i jakości życia uzyskano odpowiednio u 83,3% i 79,4% pacjentów.

Maurani 2021

Zmiany objętości malformacji naczyniowych na jednostkę czasu nie były statystycznie istotne dla populacji całościowej, jednak istotne statystycznie różnice zaobserwowano w grupie pacjentów z malformacjami limfatycznymi (średnia różnica [SD], $-0,005 [0,005]$). Sirolimus wykazał również pozytywny wpływ na odczuwanie bólu (szczególnie w przypadku złożonych wad rozwojowych), a także na krwawienia, sączenie, samoocenę skuteczności terapii i jakość życia.

Geurickx 2021

Po 6 miesiącach leczenia wielkość malformacji zmniejszyła się co najmniej u 67% ($n=10$) pacjentów z malformacjami żylnymi, u wszystkich pacjentów z brodawkowatymi VM ($n=10$) oraz u ponad 80% pacjentów z LM ($n=37$).

Wiegand 2022

Dotyczy ono leczenia malformacji limfatycznych u dzieci w obrębie głowy i szyi. Spośród 105 dzieci, 96 (91,4%) odpowiedziało na leczenie sirolimusem. U 95 pacjentów uzyskano odpowiedź częściową, natomiast u jednego noworodka zgłoszono odpowiedź całkowitą.

Wytyczne europejskie VASCERN-VASCA 2022 wskazują sirolimus podawany doustnie jako opcję leczenia malformacji limfatycznych. Sirolimus może być stosowany do leczenia zarówno rozproszonych, jak i zlokalizowanych malformacji limfatycznych. Jednocześnie wskazano, iż konieczne są dodatkowe badania pozwalające na określenie czasu trwania leczenia, uzyskanie wyników długoterminowych oraz informacji o działaniach niepożądanych.

W wytyczny włoskich SISAV 2022 zalecono leczenie sirolimusem (rapamycyną) pacjentów z zespołem gumiastych pęcherzyków znamionowych (ang. blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS) w celu uzyskania poprawy stanu skóry i opanowania krwawienia z jelit. Sirolimus jest również zalecany w przypadku objawowych, postępujących i opornych na leczenie konwencjonalne mikrotorbielowatych oraz mieszanych malformacji limfatycznych.

Wytyczne kliniczne i wyniki dostępnych badań naukowych wskazują na zasadność kontynuowania refundacji sirolimusu w angiomatozach, co potwierdza dotychczasowe wnioskowanie Rady Przejrzystości.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.422.1.5.2023 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.66.2019 OT.434.16.2017) „Sirolimus w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: angiomatoza”; data ukończenia 28 lutego 2023 r.