



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 132/2017 z dnia 22 maja 2017 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. angiomatoza

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: angiomatoza, zgodnie z poniższą tabelą.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Sirolimusum	Rapamune, sirolimusum, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but. + 30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645	angiomatoza
	Rapamune, sirolimusum, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990985210	

#### Uzasadnienie

*Angiomatoza jest rzadkim schorzeniem należącym do malformacji naczyń, heterogennej grupy różnorodnych zmian zbudowanych z dysplastycznych naczyń, zwykle z dominującym jednym ich rodzajem. Są to zmiany wrodzone nie podlegające samoistnej involucji i nie mające charakteru proliferacyjnego.*

*Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu angiomatozy są bardzo skąpe i niskiej jakości. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu:*

- nie odnaleziono rekomendacji i wytycznych postępowania klinicznego opisujących leczenie ocenianego wskazania. Leczenie angiomatozy zależy od rodzaju zmiany. Wykorzystuje się metody inwazyjne i nieinwazyjne, obejmujące zabiegi laserem pulsacyjno-barwnikowym, skleroterapię, operacyjne usuwanie zmian (możliwe w nielicznych przypadkach ze względu na lokalizację zmian naczyń). Farmakoterapia polega na stosowaniu propranololu, kortykosteroidów, interferonu alfa-2a i timololu w postaci żelu. Opisywano również stosowanie atenololu, acebutololu, nadololu,*



*bawacyzumabu, sirolimusu, takrolimusu, pimekrolimusu, talidomidu, tetracykliny, okreotydu, sildenafilu,*

- *nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianego wskazania,*
- *nie odnaleziono badań opisujących stosowanie sirolimusu w leczeniu angiomatozy,*
- *dostępne są dane o stosowaniu sirolimusu w szerszym wskazaniu od wnioskowanego, czyli w anomaliach naczyńniowych, do których zalicza się angiomatozę,*
- *w randomizowanym badaniu (Marques 2015), które objęło 23 osoby podawano sirolimus miejscowo (1% krem) i wykazano, że stosowanie sirolimusu łącznie z terapią laserem pulsacyjno-barwnikowym dawało lepsze wyniki pod względem obrazu morfologicznego, chromatograficznego, spektrofotometrycznego oraz procentu unaczynienia w obrazie histologicznym w porównaniu ze stosowaniem samego sirolimusu, samej terapii laserem, czy placebo. Natomiast wyniki uzyskane na obszarze, na który stosowano sirolimus w monoterapii były zbliżone do wyników z obszaru, na który stosowano placebo. Przedstawione dane nie pozwalały, a obliczenie parametrów EBM, a tym samym skuteczności poszczególnych interwencji,*
- *w jednoramiennym badaniu II fazy (Adams 2016), obejmującym 60 osób, analizowano skuteczność i bezpieczeństwo doustnej terapii sirolimusem we wskazaniu skomplikowanych anomali naczyńniowych. Badanie obejmowało dodatkowo pacjentów z naczyńniakami. U 32% pacjentów zaobserwowano pełną odpowiedź na leczenie tj. normalizację parametrów oceny jakości życia po zakończeniu 6. cyklu leczenia, a u 39% po zakończeniu 12. cyklu. Częściowa poprawa jakości życia wystąpiła u 52% i u 50% pacjentów odpowiednio po zakończeniu 6. i 12. cyklu leczenia. Nie zaobserwowano zmian w zakresie jakości życia u 16% i 9% pacjentów odpowiednio po zakończeniu 6. i 12. cyklu leczenia. U 1 chorego po zakończeniu 12. cyklu leczenia doszło do progresji choroby, rozumianej jako pogorszenie wyniku jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej.*

*W zakresie złożonego punktu końcowego „odpowiedź na leczenie” obejmującego wielkość zmian chorobowych w obrazie radiologicznym, zaburzenia funkcjonowania narządów wewnętrznych oraz jakość życia u żadnego pacjenta nie zaobserwowano pełnej odpowiedzi na leczenie. Po zakończeniu 6. cyklu leczenia częściowa odpowiedź na leczenie (tj. w przynajmniej jednym z ww. aspektów) wystąpiła u 83% pacjentów, a po zakończeniu 12. cyklu u 85% chorych. U 12-15 % pacjentów nastąpiła progresja choroby mimo zastosowania leczenia sirolimusem.*

Należy zwrócić uwagę, że w związku z umiarkowanym działaniem antyproliferacyjnym sirolimusu lek może mieć większe znaczenie w przypadku leczenia naczynek, które mają charakter proliferacyjny, a badanie obejmowało także osoby z naczynekami.

- w przedstawionych opisach przypadków (przegląd opisu 6 przypadków – Hammill 2011, przegląd opisu 2 przypadków -Droitcourt 2015, opis przypadku Kim 2015) sirolimus był skuteczny w leczeniu malformacji naczynek. Były to jednak malformacje niejednorodne pod względem rozpoznania i wieku pacjentów, a także długości prowadzonej terapii. Żaden z opisów nie dotyczył angiomatozy,
- angiomatoza występuje głównie u niemowląt i dzieci, a nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tych grupach wiekowych. Brak jest również zaleceń na temat dawkowania leku u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia,
- w cytowanych badaniach obserwowano liczne, w tym ciężkie działania niepożądane, co należy w szczególności wziąć pod uwagę, przy niepewności danych na temat skuteczności sirolimusu w terapii angiomatozy.

Malformacje naczyniowe są schorzeniami rzadkimi, w związku z tym liczba dowodów naukowych dotyczących leczenia tego typu schorzeń jest niewielka.

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.

Populacja docelowa w Polsce wynosi maksymalnie 10 osób w ciągu roku.

Nie ma dowodów naukowych pokazujących jednoznacznie skuteczność sirolimusu u dzieci z angiomatozą, jednak w związku z brakiem skutecznych metod terapii tego schorzenia i braku wytycznych postępowania klinicznego dostępne publikacje dotyczące podawania sirolimusu w leczeniu anomalii naczyniowych, do których zalicza się angiomatozę wskazują na możliwość stosowania leku u pacjentów z nieoperacyjnymi łagodnymi guzami o charakterze naczyniowym.

Sirolimus może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się nieskuteczne lub niemożliwe.

#### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.183.2017.2.DJ z dnia 28.04.2017 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania

odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków i wskazań wymienionych w tabeli poniżej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Sirolimusum	Rapamune, sirolimusum, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but. + 30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645	angiomatoza
	Rapamune, sirolimusum, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990985210	

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: OT.434.16.2017, „Rapamune (sirolimus) we wskazaniu: angiomatoza”. Data ukończenia: 17 maja 2017 r.